

明細書

新規ヘテロ環化合物

技術分野

- 5 本発明は、ベンゾジアゼピン ω_3 受容体に選択的に作用する新規なヘテロ環化合物からなる医薬品に関する。

背景技術

- 従来の抗不安薬は、ベンゾジアゼピン系薬剤と、セロトニン5-HT_{1A}受容体アゴニ
10 ストや選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) に代表されるセロトニン系薬剤
に大別される。ベンゾジアゼピン系薬剤は、即効性があり強い抗不安作用を有する
反面、薬物依存形成、過度の鎮静および認知障害などの副作用を示す場合があるこ
とが問題となっている。また、不安障害は高い確率でうつ病を併発することが知ら
れているが、ベンゾジアゼピン系薬剤は一般にはうつ病に対して治療効果を発揮し
15 にくいため、そのような場合の治療効果には限界がある。一方、セロトニン系抗不
安薬は、その薬効発現までの服薬期間が長いこと、SSRIにおける性機能障害等の特
有の副作用、治療初期の不安増強および治療抵抗性等の問題が存在する。従って、
副作用が少なく、かつうつ病にも薬効を有する新しい抗不安薬の創製が望まれてい
る。
- 20 ベンゾジアゼピン受容体には、GABA_A受容体複合体上の中枢型ベンゾジアゼピン
受容体2種 (ベンゾジアゼピン ω_1 およびベンゾジアゼピン ω_2 受容体) とミトコン
ドリア外膜上の末梢型ベンゾジアゼピン受容体 (ベンゾジアゼピン ω_3 受容体) の3
つのサブタイプが存在する。ベンゾジアゼピン ω_3 受容体アゴニストは脳内でのニ
ューロステロイド産生を介して間接的にGABA_A受容体機能を調節することで抗不安
25 作用を発現することが報告されている。さらにベンゾジアゼピン ω_3 受容体アゴ
ニストは、ベンゾジアゼピン系薬剤の持つ副作用を示さないことが報告されており、

抗うつ作用をも併せ持つことが知られている。したがって、ベンゾジアゼピン ω_3 受容体アゴニストは、副作用が少なく、かつ不安障害・うつ病をはじめとする精神疾患に対して幅広い作用スペクトルを持つ治療薬となりうることが期待される。

一方、上記の抗不安・抗うつ薬としての可能性に加え、ベンゾジアゼピン ω_3 受容体アゴニストが、睡眠障害、けいれん、てんかん、認知機能障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、統合失調症、ニューロパチー、多発性硬化症、脳梗塞、癌、または、高血圧、心筋梗塞などの循環器系疾患、さらには、リウマチ性関節炎などの免疫系疾患等に有用である可能性も指摘されている。

特許文献1および特許文献2には不安関連疾患、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患の治療薬として、特許文献3には痴呆症治療薬として2-アリール-8-オキシヒドロプリン誘導体が開示されている。特許文献4には不安関連疾患、免疫疾患の治療薬として2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ部分または2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ部分を有する酢酸アミド誘導体が開示されている。

また特許文献5では心臓血管疾患、アレルギーおよび感染症状の予防薬もしくは治療薬、または不安症状の治療薬として4-アミノ-3-カルボキシキノリン類およびナフチリジン類が開示されている。

さらに特許文献6ではニューロペプチドYレセプター拮抗剤としてベンゾチアゾリン誘導体が開示されている。

特許文献1：国際公開第99/28320号パンフレット

20 特許文献2：特開2001-48882号公報

特許文献3：国際公開第02/10167号パンフレット

特許文献4：国際公開第96/32383号パンフレット

特許文献5：特開平2-32058号公報

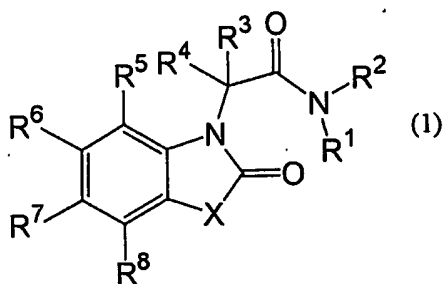
特許文献6：特開2001-139574号公報

本発明の課題は、従来のベンゾジアゼピン類では必ずしも満足できる治療効果が得られていない症状（強迫性障害、パニック障害）に対し有効で、かつベンゾジアゼピン類で認められる過度の鎮静あるいは精神依存性などの副作用を示さない不安及びその関連疾患、うつ病、認知機能障害、けいれんなどの中枢性疾患の治療作用及び予防効果を示す、ベンゾジアゼピン ω_3 受容体に高い親和性を有する薬物を提供することにある。

本発明者らは鋭意検討した結果、以下に示す化合物がベンゾジアゼピン ω_3 受容体に対して、選択的かつ高い結合親和性を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は、

[1] 式(1)：



[式中、 R^1 および R^2 は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、もしくは置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表すか、または R^1 および R^2 は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表す。

R^3 および R^4 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいア

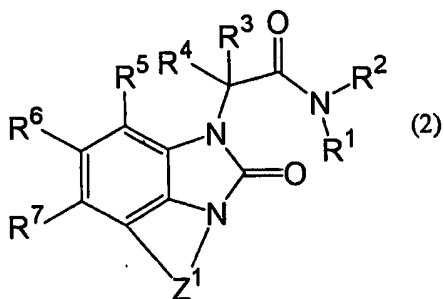
ルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、または—E—Aで表される基（式中、Eは、単結合、酸素原子、硫黄原子、—SO—、—SO₂—、—NR⁹—または—CO—を表し、Aは、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基を表し、R⁹は水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。）を表す。

Xは、酸素原子、硫黄原子、NR¹⁰、またはCR¹¹R¹²を表す。

（式中、R¹⁰は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアルカノイル基、または置換されてもよいアルコキシカルボニル基を表す。

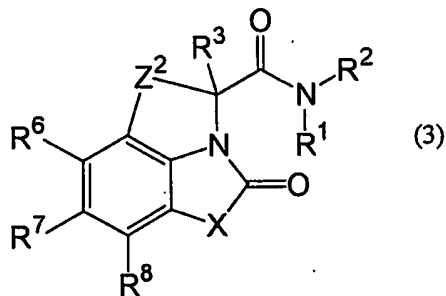
R¹¹およびR¹²は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子、シアノ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、または置換されてもよいカルバモイル基を表すか、またはR¹¹とR¹²は、一緒になって、オキソまたは=NOHを表す。）

また、(i) Xが NR^{10} のとき、 R^8 と R^{10} が一緒になって、式(1)は式(2) :



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は前記と同義であり、
 5 Z^1 は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-\text{NR}^{13}-$ (式中、 R^{13} は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。)に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。)を表してもよい。

(ii) R^4 と R^5 が一緒になって、式(1)は式(3) :



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、およびXは前記と同義であり、 Z^2 は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-\text{NR}^{13}-$ (式中、 R^{13} は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。)に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。)を表してもよい。
 15

ただし、

(1) Xが酸素原子または硫黄原子であり、次の(a)または(b)である時は、
 R^1 および R^2 は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、置換されても

よい飽和ヘテロ環基を表すことはない。

(a) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が全て水素原子である。

(b) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子であり、残りが水素原子である。

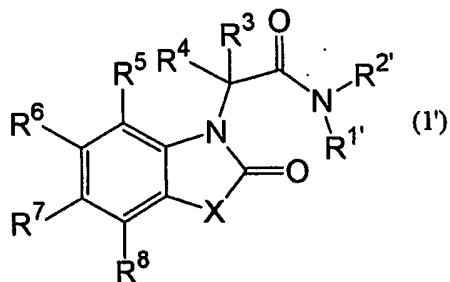
- 5 (2) Xが $CR^{1'}$ 、 $R^{1'}$ であり、 $R^{1'}$ および $R^{1'}$ がそれぞれ独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基であり、次の(a)または(b)である時は、 R^1 および R^2 は、水素原子もしくは置換されてもよいアルキル基、または R^1 および R^2 は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表すことはない。

(a) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が全て水素原子である。

(b) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基またはニトロであり、残りが水素原子である。
。]

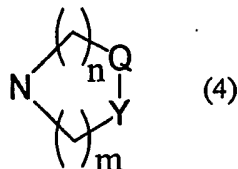
- 15 で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を含有する、抗不安または抗うつ剤、

[2] 式(1')



- [式中、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、もしくは置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表すか、または $R^{1'}$
- 20

および $R^{2'}$ は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、式(4)：



(式中、 n は0または1を表し、 m は1、2または3を表す。 Y は単結合、酸素原子または硫黄原子を表す。 Q はメチレン、エチレンまたは置換されてもよい α -フェニレン基を表す。)を表す。

R^3 および R^4 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、または $-E-A$ で表される基(式中、 E は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^9-$ または $-CO-$ を表し、 A は、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し、 R^9 は水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。)を表す。

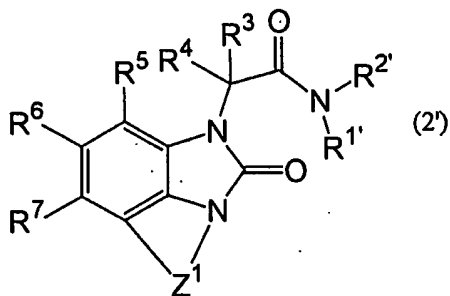
X は、酸素原子、硫黄原子、 NR^{10} 、または $CR^{11}R^{12}$ を表す。

(式中、 R^{10} は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基

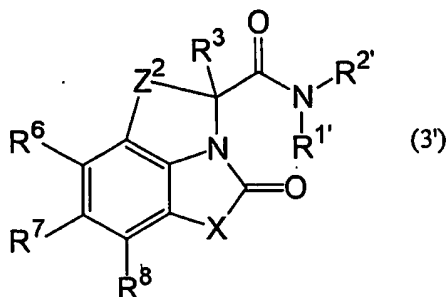
、置換されてもよいアルカノイル基、または置換されてもよいアルコキシカルボニル基を表す。

- $R^{1\ 1}$ および $R^{1\ 2}$ は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子、シアノ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、または置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または $R^{1\ 1}$ と $R^{1\ 2}$ は、一緒になって、オキソまたは $=NOH$ を表す。)

また、(i) X が $NR^{1\ 0}$ のとき、 R^8 と $R^{1\ 0}$ が一緒になって、式 (1') は式 (2') :



- (式中、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は前記と同義であり、 Z^1 は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{1\ 3}-$ (式中、 $R^{1\ 3}$ は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。) に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。) を表してもよい。
- (ii) R^4 と R^5 が一緒になって、式 (1') は式 (3') :



(式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、およびXは前記と同義であり
 Z^2 は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1
 つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{1'3}-$ (式中、 $R^{1'3}$ は、水素原子または置
 換されてもよいアルキル基を表す。)に置き換えることができる。また、該アルキ
 レン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。)を表してもよい。

ただし、前記(i)または(ii)ではない場合においては、

- (1) $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は同時に水素原子を表すことはない。
- (2) $R^{1'}$ または $R^{2'}$ は飽和ヘテロ環基を表すことはない。
- 10 (3) $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、式(4)を表す時、Qは置換されてもよいo-フェニレン基を表す。
- (4) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、同時に水素原子を表すことはない。
- (5) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、または置換されてもよいアルキル基であるとき、残りは水素原子ではない
 15 。

(6) Xが硫黄原子を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、ニトロ、アルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルキル基、アルコキシ基、または置換されてもよいアミノ基であるとき、残りは水素原子ではない。

- 20 (7) Xが酸素原子を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、アルコキシ基、または置換されてもよいアリアルカルボニル基であり、残りが水素原子である時、 $R^{1'}$ または $R^{2'}$ は水素原子ではない。

い。

(8) Xが酸素原子を表し、 R^7 がニトロであり、 R^5 、 R^6 および R^8 が水素原子である時、 R^1 および R^2 は同時にアルキル基を表すことはない。

(9) Xが NR^{10} を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、ハロゲン原子、またはシアノであるとき、残りは水素原子ではない。

(10) Xが $CR^{11}R^{12}$ を表す時、 R^{11} および R^{12} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表すか、または R^{11} と R^{12} は、一緒になって、オキソまたは $=NOH$ を表し、 R^1 または R^2 は水素原子ではない。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[3] [2]における式(1')が、式(2')または式(3')で表す化合物ではない場合において、さらに、

(11) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいピリミジルアミノ基または置換されてもよいチアゾリルであるとき、残りは水素原子ではない。

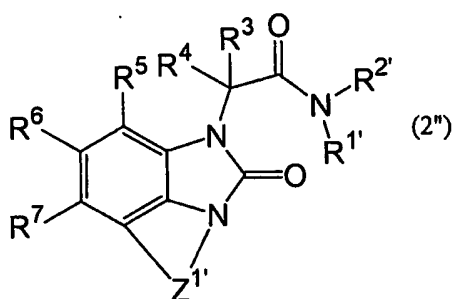
(12) Xが硫黄原子を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、または置換されてもよいアミノ基であるとき、残りは水素原子ではない。

(13) Xが酸素原子を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されてもよいアルコキシ基、または置換されてもよいアリアルカルボニル基であり、残りが水素原子である時、 R^1 または R^2 は水素原子ではない。

(14) Xが NR^{10} を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、置換されてもよいヘテロアリール基であり、残りが水素原子である時、 $\text{R}^{1'}$ または $\text{R}^{2'}$ は水素原子ではない。

[2]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[4] Xが NR^{10} であり、 R^8 と R^{10} が一緒になって、式(2'')



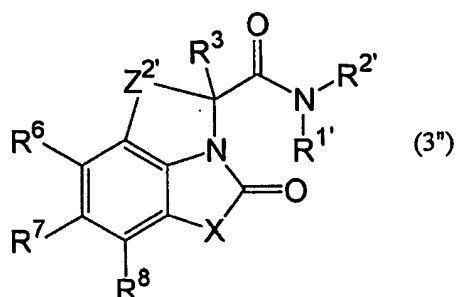
[式中、 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{2'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、[2]における意義と同義である。 $\text{Z}^{1'}$ は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-\text{NR}^{13}-$ （式中、 R^{13} は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。）に置き換えることができる。]

で表される、[2]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[5] R^5 、 R^6 および R^7 のうち、少なくとも1つが $-\text{E}-\text{A}$ （式中、EおよびAは、[2]における意義と同義である。）で表される基である、[4]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[6] $\text{Z}^{1'}$ が置換されてもよいトリメチレンまたはテトラメチレン（該トリメチレンおよびテトラメチレンの炭素原子のうち1つは酸素原子で置き換えることができる。）である、[4]または[5]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[7] R^4 と R^5 が一緒になって、式(3'')



[式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および X は、[2]における意義と同義である。 $Z^{2'}$ は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子に置き換えることができる。]

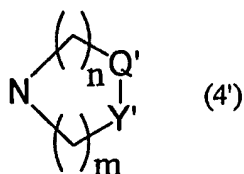
- 5 で表される、[2] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[8] R^6 、 R^7 および R^8 のうち、少なくとも1つが $-E-A$ (式中、 E および A は、[2]における意義と同義である。) で表される基である、[7] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

- 10 [9] $Z^{2'}$ が置換されてもよいエチレンである、[7] または [8] に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[10] $R^{1'}$ が、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表し、 $R^{2'}$ が置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリー

- 15 ル基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表すか、または $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、式(4)：



(式中、 n は0または1を表し、 m は1、2または3を表す。 Y' は単結合または酸素原子を表す。 Q' は置換されてもよい o -フェニレン基を表す。)を表し；

- 20 R^3 および R^4 が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、または置換されて

もよいアルキル基を表し；

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち少なくとも1つは、 $-E-A$ で表される基（式中、 E および A は、[2] における意義と同義である。）である、[2] または [3] に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[11] X が、酸素原子または硫黄原子である、[10] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[12] X が NR^{10} であり、 R^{10} が水素原子または置換されてもよいアルキル基である、[10] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[13] X が $CR^{11}R^{12}$ であり、 R^{11} および R^{12} が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基である、[10] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[14] $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が、水素原子、または置換されてもよいアルキル基を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、各々独立して、水酸基、ニトロ、シアノ、アルコキシ基、シクロアルキル基、置換されてもよいアミノ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、または置換されてもよいヘテロアリール基で置換されたアルキル基；置換されてもよいシクロアルキル基；置換されてもよいアルケニル基；置換されてもよいアルキニル基；水酸基；置換アミノ基；置換アルコキシ基；置換されてもよいアルカノイル基；置換されてもよいアルコキシカルボニル基；置換されてもよいアリールオキシカルボニル基；置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基；カルボキシ基；置換されてもよいカルバモイル基；アリール基で置換されたスルファモイル基；置換されてもよいウレイド基；置換されてもよいアルキルチオ基；置換されてもよいアルキルスルフィニル基；置換されてもよい

アルキルスルホニル基；または $-E-A'$ で表される基（式中、Eは、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^9-$ または $-CO-$ を表し、 A' は、水酸基またはアミノ基で置換されたアルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アミノ基（該アミノ基は、1つまたは2つのアルキル基、アルカノイル基、またはアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）、カルバモイル基、アリール基、アリールオキシ基、アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基で置換されたフェニル基；置換されてもよいナフチル基；または置換されてもよいヘテロアリール基を表す。 R^9 は水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。）で表される、[2]または[3]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[15] R^1 、 R^2 のうち、少なくともどちらか一方がアリール基（該アリール基は、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、またはアルカノイル基で置換されてもよい）であり、かつXが硫黄原子を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、各々独立して、置換アルキル基（置換基としては、水酸基、ニトロ、シアノ、アルコキシ基、シクロアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基から選ばれる）；置換されてもよいシクロアルキル基；置換されてもよいアルケニル基；置換されてもよいアルキニル基；ハロゲン原子；シアノ；ニトロ；水酸基；置換されてもよいアミノ基；置換アルコキシ基；置換されてもよいアルカノイル基；置換されてもよいアルコキシカルボニル基；置換されてもよいアリールオキシカルボニル基；置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基；カルボキシ基；置換されてもよいカルバモイル基；置換されてもよいスルファモイル基；置換されてもよいウレイド基；置換されてもよいアルキルチオ基；置換されてもよいアルキルスルフィニル基；置換されてもよいアルキルスルホニル基；また

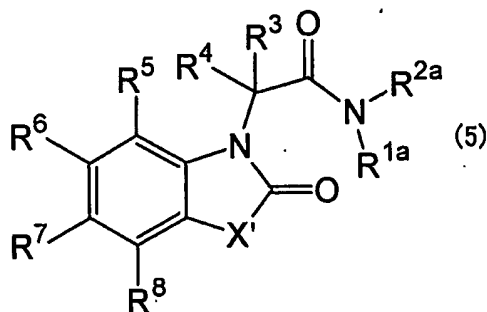
は-E-Aで表される基（式中、Eは、単結合、酸素原子、硫黄原子、-SO-、
-SO₂-、-NR⁹-または-CO-を表し、Aは、置換されてもよいアリール
基または置換されてもよいヘテロアリール基を表す。R⁹は水素原子または置換さ
れてもよいアルキル基を表す。）で表される、[2]または[3]に記載の化合物

5 もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

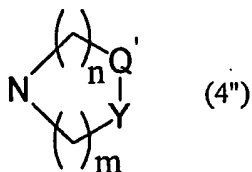
[16] R^{1'}、R^{2'}のうち、少なくともどちらか一方が アリール基（該アリール
基は、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、またはアルカノイル基で置換され
てもよい）であり、Xが酸素原子、NR¹⁰、またはCR¹¹R¹²である、[2]

10 許容される塩、

[17] 式(5)



[式中、R^{1a}は置換されてもよいアルキル基または置換されてもよいシクロアル
キル基を表し、R^{2a}は置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘ
テロアリール基を表すか、またはR^{1a}およびR^{2a}は一緒になって、それらが結
合する窒素原子と共に、式(4'') :



(式中、n、m、およびYは、[2]における意義と同義である。Q'は置換され
てもよいo-フェニレン基を表す。)を表す。

20 R³およびR⁴は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい

アルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

- R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、または $-E-A$ で表される基を表す。

- (式中、 E は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^9-$ または $-CO-$ を表し、 A は、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し、 R^9 は水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。)

ただし、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、同時に水素原子を表すことはない。

X' は、酸素原子、硫黄原子、 NR^{10} 、または $CR^{11}R^{12}$ を表す。

(式中、 R^{10} は、[2] における意義と同義である。

- R^{11} および R^{12} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表すか、または R^{11} と R^{12} は、一緒になって、オキソまたは $=NOH$ を表す。)

ただし、

- (1) X が硫黄原子または NR^{10} である時、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1~2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、アルキル基、トリハロメチル基、

または置換されてもよいアルコキシ基であるとき、残りは水素原子ではない。

〔2〕Xが酸素原子である時、 R^7 がハロゲン原子ではない。〕

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩

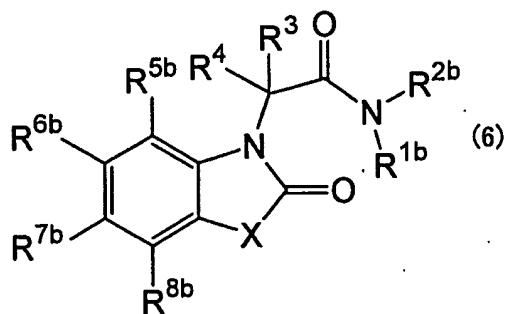
- 5 〔18〕 R^{1a} は置換されてもよいアルキル基または置換されてもよいシクロアルキル基を表し、 R^{2a} は置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、少なくとも1つが—E—A（式中、EおよびAは、〔2〕における意義と同義である。）で表される基である、〔17〕に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬
- 10 学上許容される塩、

〔18-2〕 R^6 が—E—A（式中、EおよびAは、〔2〕における意義と同義である。）で表される基である、〔17〕に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

- 〔19〕 Eが、単結合を表す、〔18〕および〔18-2〕に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、
- 15

〔20〕 R^{1a} は置換されてもよいアルキル基を表し、 R^{2a} は置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し、 R^6 および/又は R^8 が、ハロゲン原子である、〔17〕に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

- 20 〔21〕 式（6）



〔式中、 R^{1b} および R^{2b} は、各々独立して、置換アルキル基、置換されてもよ

いアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

R^3 および R^4 は、[2] における意義と同義である。

R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} および R^{8b} は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、または $-E-A^b$ で表される基（式中、Eは、[2] における意義と同義であり、 A^b は、置換フェニル基（置換基としては、ハロゲン原子、水酸基もしくは置換されてもよいアミノ基で置換されたアルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アミノ基（該アミノ基は、例えば、1つまたは2つのアルキル基、アルカノイル基、またはアルコキシカルボニル基などで置換されていてもよい。）、カルバモイル基、アリール基、アリールオキシ基、アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基から選ばれる）；置換されてもよいナフチル基；あるいは置換されてもよいヘテロアリール基を表す。）であり、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} および R^{8b} のうち、少なくとも1つが $-E-A^b$ で表される基を表す。

Xは、酸素原子、硫黄原子、 NR^{10} 、または $CR^{11b}R^{12b}$ を表す。

（式中、 R^{10} は、[2] における意義と同義である。

R^{11b} および R^{12b} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表すか、または R^{11b} と R^{12b}

^{2b} は、一緒になって、オキソまたは=NOHを表す。)]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩

[2 1 - 2] R^{6b} が -E-A^b (式中、EおよびA^b は、[2 1] における意義と同義である。) で表される基である、[2 1] に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[2 2] [2] ~ [2 1 - 2] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬、および

[2 3] [2] ~ [2 1 - 2] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する、抗不安または抗うつ剤に関する。

発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明をさらに具体的に説明する。

15 本発明における各々の基の説明は、特に指示した場合を除き、その基が他の基の一部分である場合にも該当する。

なお、本明細書における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、1または複数である。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子
20 などが挙げられる。

R³ および R⁴ における好ましいハロゲン原子としては、例えばフッ素原子が挙げられる。

「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、ヘ
25 プチル、オクチル、ノニルまたはデシルなどの炭素原子数1から10の直鎖状また

は分枝鎖状のアルキル基が挙げられる。好ましいアルキル基としては炭素原子数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基が挙げられる。

「アルケニル基」としては、例えばビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニルまたは
5 1-メチル-1-ブテニルなどのような少なくとも 1 つの二重結合を有する炭素原子数 2 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基が挙げられる。好ましいアルケニル基としては炭素原子数 3 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基が挙げられる。

「アルキニル基」としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル
10 、1-メチル-2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニルまたは 1-メチル-2-ブチニルなどのような少なくとも 1 つの三重結合を有する炭素原子数 2 から 6 の直鎖状または分枝鎖状アルキニル基が挙げられる。好ましいアルキニル基としては炭素原子数 3 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基が挙げられる。

15 「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、またはシクロオクテニルなどのような炭素原子数 3 から 8 の飽和または不飽和のシクロアルキル基が挙げられる。好ましいシクロアルキル基としては炭素原子数 3 から 6 の飽和または不飽
20 和のシクロアルキル基が挙げられる。

「アルコキシ基」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペン
トキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、ノニルオキシ、またはデシルオキシなどの炭素原子数 1 から 10 の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられ
25 る。好ましいアルコキシ基としては炭素原子数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられる。

「アルカノイル基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、またはデカノイルなどの炭素原子数1から10の直鎖状または分枝鎖状のアルカノイル基が挙げられる。好ましいアルカノイル基としては炭素原子数1から6の直鎖状または分枝鎖状のアルカノイル基が挙げられる。

「アルカノイルオキシ基」としては、例えば、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ノナノイルオキシ、またはデカノイルオキシなどの炭素原子数1から10の直鎖状または分枝鎖状のアルカノイルオキシ基が挙げられる。好ましいアルカノイルオキシ基としては、炭素原子数1から6の直鎖状または分枝鎖状のアルカノイル基を有するアルカノイルオキシ基が挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキソキシカルボニル、ヘプトキシカルボニル、オクトキシカルボニル、ノニルオキシカルボニル、またはデシルオキシカルボニルなどの炭素原子数2から11の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシカルボニル基が挙げられる。好ましいアルコキシカルボニル基としては炭素原子数1から6の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基が挙げられる。

「アルキルチオ基」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、イソプロピルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、またはデシルチオなどの炭素原子数1から10のアルキルチオ基が挙げら

れる。好ましいアルキルチオ基としては炭素原子数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を有するアルキルチオ基が挙げられる。

「アルキルスルフィニル基」としては、例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、*sec*-ブチルスルフィニル、*tert*-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル、ヘプチルスルフィニル、オクチルスルフィニル、ノニルスルフィニル、またはデシルスルフィニルなどの炭素原子数 1 から 10 のアルキルスルフィニル基が挙げられる。好ましいアルキルスルフィニル基としては炭素原子数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を有するアルキルスルフィニル基が挙げられる。

「アルキルスルホニル基」としては、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソプロピルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、ヘプチルスルホニル、オクチルスルホニル、ノニルスルホニル、またはデシルスルホニルなどの炭素原子数 1 から 10 のアルキルスルホニル基が挙げられる。好ましいアルキルスルホニル基としては炭素原子数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を有するアルキルスルホニル基が挙げられる。

「トリハロメチル基」としては、例えばトリフルオロメチル、トリクロロメチルまたはトリプロモメチル基などが挙げられる。

「置換アルキル基」、「置換アルケニル基」、「置換アルキニル基」、「置換アルコキシ基」、「置換シクロアルキル基」、「置換アルカノイル基」、「置換アルコキシカルボニル基」、「置換アルキルチオ基」、「置換アルキルスルフィニル基」および「置換アルキルスルホニル基」における置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、アルコキシ基、シクロアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボ

ニルアミノ基、アルキルスルホニル基、またはアリールスルホニル基などが挙げられる。

置換アルキル基、置換アルコキシ基、および置換アルキニル基における置換基には、上記の他、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基も挙げられる。

置換シクロアルキル基における置換基には、上記の他、アルキル基も挙げられる。

「置換アルキル基」、「置換アルケニル基」、「置換アルキニル基」、「置換アルコキシ基」、「置換シクロアルキル基」、「置換アルカノイル基」、「置換アルコキシカルボニル基」、「置換アルキルチオ基」、「置換アルキルスルフィニル基」および「置換アルキルスルホニル基」における好ましい置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、またはジアルキルアミノ基等が挙げられる。

また、 R^9 、 R^{10} および R^{13} における「置換アルキル基」における好ましい置換基としては、例えばアリール基またはヘテロアリール基等が挙げられる。

「アリール基」としては、例えばフェニルまたはナフチルなどの炭素原子数10以下のアリール基が挙げられる。

「ヘテロアリール基」としては、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる1～4個のヘテロ原子を含有する、単環の5または6員の芳香族複素環基または二環の9から10員の芳香族複素環基が挙げられ、具体的には、ピリジル（窒素原子がオキシド化されていてもよい。）、チエニル、フリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、キノリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、インドリル、キナゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ナフチリジニルまたはイミダゾピリジニルなどが挙げられる。好ましいヘテロアリール基としては、窒素原子、硫黄原子

および酸素原子からなる群から選ばれる 1～3 個のヘテロ原子を含有する、単環の 5 または 6 員の芳香族複素環基が挙げられる。さらに好ましくはピリジルが挙げられる。

- 「アロイル基」としては、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどの炭素原子数 6～10 のアリール基を有するアリールカルボニル基が挙げられる。

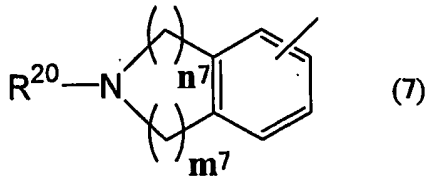
「アリールオキシカルボニル基」、「アリールオキシ基」、「アリールチオ基」、「アリールスルフィニル基」、「アリールスルホニル基」、「ヘテロアリールカルボニル基」および「ヘテロアリールオキシカルボニル基」におけるアリール部分またはヘテロアリール部分は、前記と同義である。

- 「置換アリール基」および「置換ヘテロアリール基」における置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、アルキル基（該アルキル基は、例えばハロゲン原子、水酸基、アルカノイルオキシ基、置換されていてもよいアミノ基、または水酸基で置換されてもよいアルキル基、アルカノイル基、ハロゲン原子、水酸基もしくはアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい飽和ヘテロ環などで置換されていてもよい。）、アルコキシ基（該アルコキシ基は、例えばハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、シクロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、またはアルキル基、アルカノイル基、ハロゲン原子、水酸基もしくはアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい飽和ヘテロ環などで置換されていてもよい。）、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アルカノイル基（該アルカノイル基は、例えば、ハロゲン原子などで置換されていてもよい。）、アミノ基（該アミノ基は、例えば、1つまたは2つの無置換のアルキル基、アルカノイル基、アルコキシカルボニル基または飽和ヘテロ環などで置換されていてもよい。）、カルバモイル基（該カルバモイル基は、例えば、無置換あるいはジアルキルアミノ基あるいは飽和ヘテロ環基で置換されたアルキル基を1つまたは2つ有してもよい）、スルファモイル基（該スルファモイル基は1つまたは2つのアルキル基などで置換されていてもよい。）、アリール基、飽和ヘテロ環基（該飽和ヘテロ環基は水酸基で置

換されてもよいアルキル基などで置換されていてもよい。)、アリールオキシ基、アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基などが挙げられる。

また、置換アリール基における置換基には、メチレンジオキシまたはエチレンジオキシなどのアルキレンジオキシ基も挙げられる。

5 また、置換アリール基として、式(7)：



(式中、 n^7 は0、1または2を表し、 m^7 は1、2、3または4を表し、 n^7 と m^7 の和は、2、3、または4である。 R^{20} は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルカノイル基、または置換されてもよいアルコキシカルボニル基を表す。)で表される基を挙げることが出来る。

置換アルキル基および置換アルコキシ基における置換基としての置換アリール基および置換ヘテロアリール基における置換基、および「置換アリールオキシカルボニル基」、「置換アリールチオ基」、「置換アリールスルフィニル基」、「置換アリールスルホニル基」、「置換ヘテロアリールオキシカルボニル基」および「置換

15 o-フェニレン基」における置換基としては、前記の「置換アリール基」および「置換ヘテロアリール基」における置換基と同じ基が挙げられる。

R^1 および R^2 における「置換アルキル基」および「置換アルコキシ基」における置換基としての置換アリール基および置換ヘテロアリール基における好ましい置換基、および、「置換アリール基」、「置換ヘテロアリール基」、「置換アリールオキシカルボニル基」、「置換アリールチオ基」、「置換アリールスルフィニル基」

20 「置換アリールスルホニル基」、「置換ヘテロアリールオキシカルボニル基」および「置換o-フェニレン基」における好ましい置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、アルキル基(該アルキル基は、例えばハロゲン原子、水酸基またはアミノ基などで置換されていてもよい。)、アルコキシ基(該ア

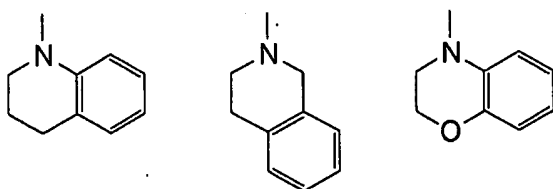
ルコキシ基は、例えばハロゲン原子などで置換されていてもよい。)、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基またはアルキレンジオキシ基などが挙げられる。

- 5 「飽和ヘテロ環基」における飽和ヘテロ環としては、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる1～4個のヘテロ原子を含有する、単環の4～8員環の飽和ヘテロ環が挙げられ、具体的にはピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロアゼピン、テトラヒドロフラン、またはテトラヒドロピランなどが挙げられる。

また、これら飽和ヘテロ環基はベンゼン環が縮環していてもよい。

- 10 飽和ヘテロ環基における結合位置は、炭素原子上または窒素原子上である。

好ましい飽和ヘテロ環基としては、窒素原子および酸素原子からなる群から選ばれる1～2個のヘテロ原子を含有する、単環の5～6員環の飽和ヘテロ環基または、例えば次式：



- 15 などで表される、飽和ヘテロ環基にベンゼン環が縮環したものが挙げられる。

置換飽和ヘテロ環基における置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、アルキル基（該アルキル基は、例えばハロゲン原子または水酸基などで置換されていてもよい。）、またはアルコキシ基（該アルコキシ基は、例えばハロゲン原子などで置換されていてもよい。）などが挙げられる。

- 20 「置換アミノ基」における置換基としては、例えばアルキル基、アリール基で置換されてもよいアルキル基、アルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基もしくはトリハロメチル基で置換されてもよいアリール基、アルカノイル基、アルコキシカルボニル基またはアロイル基などが挙げられる。

「置換カルバモイル基」、「置換スルファモイル基」および「ウレイド基」にお

ける置換基としては、例えばアルキル基、アルキル基やハロゲン原子で置換されてもよいアリール基で置換されてもよいアルキル基、またはアルキル基やハロゲン原子で置換されてもよいアリール基などが挙げられる。

- 「アルキレン基」としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンまたはペンタメチレンなどの炭素数1から5のアルキレン基が挙げられ、炭素原子のうち一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{1\ 3}-$ （式中、 $R^{1\ 3}$ は、例えば水素原子または置換されてもよいアルキル基などを表す。）で置き換えられてもよい。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。

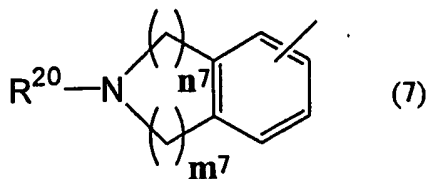
- 10 Z^1 および $Z^{1'}$ における好ましいアルキレン基としては、炭素数3から4のアルキレン基、または炭素数2または3で1つの酸素原子が含まれるアルキレン基が挙げられる。

Z^2 および $Z^{2'}$ における好ましいアルキレン基としては炭素数2から3のアルキレン基が挙げられる。

- 15 「置換されてもよいアルキレン基」における置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、アルキル基（該アルキル基は、例えば水酸基またはハロゲン原子などで置換されていてもよい。）、アルコキシ基（該アルコキシ基は、例えばハロゲン原子などで置換されていてもよい。）、置換されていてもよいアミノ基などが挙げられる。

- 20 R^6 としては、 $-E-A$ で表される基が好ましい。

（式中、EおよびAは、前記と同様である。）Aにおける置換アリール基として、例えば、式（7）：



（式中、 n^7 は0、1または2を表し、 m^7 は1、2、3または4を表し、 n^7 と m

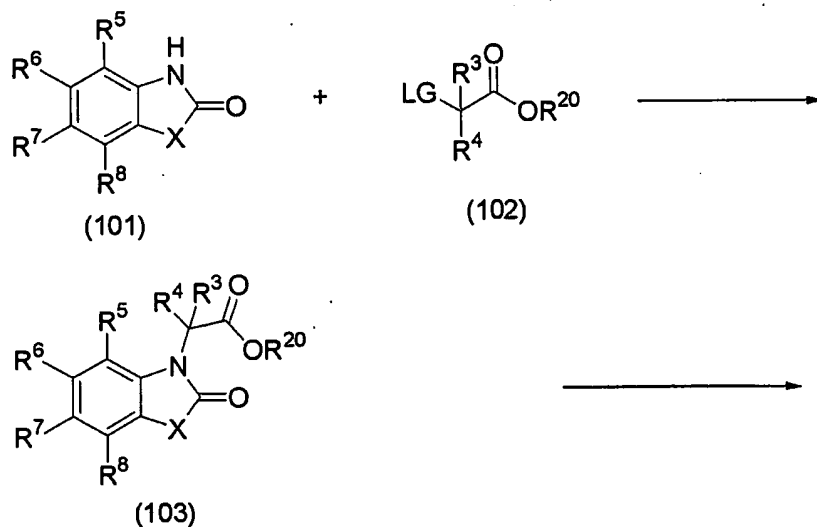
⁷の和は、2、3、または4である。R²⁰は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルカノイル基、または置換されてもよいアルコキシカルボニル基を表す)を挙げることができる。また、Eとしては、単結合が好ましい。

- 5 なお、本発明化合物は、好ましくは2-[6-[(ジメチルアミノ)スルフォニル]-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-(1-フェニルエチル)アセトアミド並びに2-[6-[(ジメチルアミノ)スルフォニル]-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-メチル-*N*-フェニルアセトアミドを含まない。

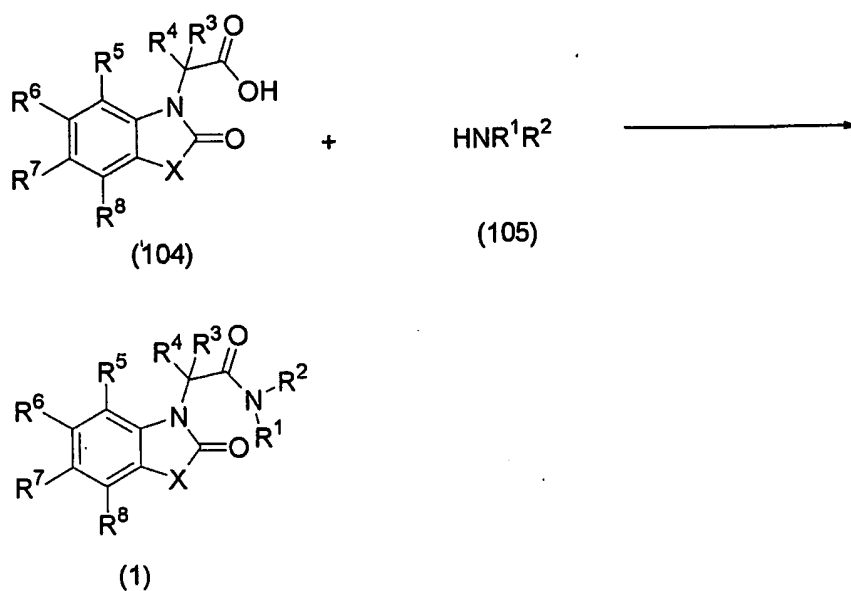
10

本発明化合物(1)またはその薬学上許容される塩は、例えば以下の方法によって製造することができる。

製造法1



15



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および X は前記のとおりであり、 LG は脱離基（例えば塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などのハロゲン原子、アセトキシなどのアシルオキシ基、またはトシルオキシまたはメシルオキシなどのスルホニルオキシ基など）を表し、 R^{20} はアルキル基（例えばメチル、エチルまたは t -ブチルなど）を表す。）

工程 1 (アルキル化)

化合物 (101) またはその塩を化合物 (102) またはその塩と反応させることにより、中間体 (103) を製造することができる。反応は、必要により塩基の存在下、また、場合により相間移動触媒の存在下、適当な不活性溶媒中で約 -20°C ~ 用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、10分間~48時間反応させることにより行うことができる。

塩基としては、例えばトリエチルアミンまたはピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムまたは水素化ナトリウム等の無機塩基、またはナトリウムメトキシドまたはカリウム t -ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

相間移動触媒としては、例えば硫酸水素テトラブチルアンモニウムなどが挙げら

れる。

不活性溶媒としては、例えばアセトニトリルや、クロロホルムもしくはジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼンもしくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、またはN, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

工程2 (加水分解)

10 中間体(103)を加水分解することで中間体(104)を製造できる。反応は、適当な溶媒中で酸性または塩基性条件下、約0℃～用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、10分間～48時間反応させることにより行うことができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノールのようなアルコール系溶媒、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、水、またはこれらの混合溶媒等が
15 挙げられる。酸としては、例えば塩酸または硫酸等の鉱酸、またはギ酸、酢酸、プロピオン酸もしくはシュウ酸等の有機酸等が挙げられる。塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の水酸化アルカリ、または炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム等の炭酸アルカリ等が挙げられる。

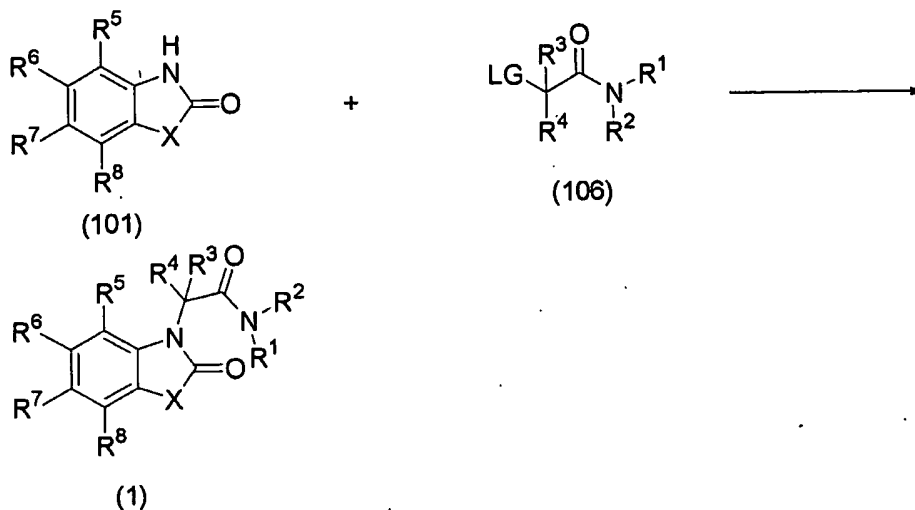
工程3 (縮合)

20 中間体(104)またはその塩を化合物(105)またはその塩と反応させてアミド結合を形成させることにより、化合物(1)を製造することができる。このアミド結合形成反応は、塩化チオニルまたはオキサリルクロライド等を用いる酸クロライド法、対応する酸無水物を用いる酸無水物法、クロロ炭酸エステル等を用いる混合酸無水物法、またはジクロヘキシルカルボジイミドまたはカルボニルジイミ
25 ダゾール等の縮合剤を用いる方法などの通常の方法を用いて行うことができる。

本発明化合物(1)またはその薬学上許容される塩は、例えば以下の方法によっ

ても製造することができる。

製造法 2 (アルキル化)



5

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および X は前記のとおりであり、 LG は製造法 1 記載と同義である。)

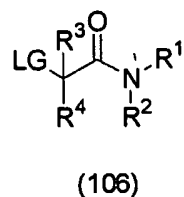
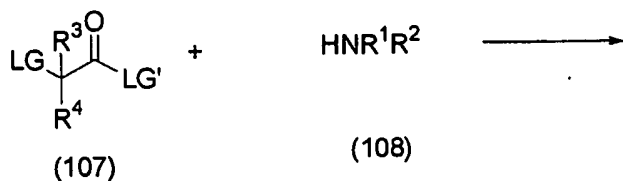
化合物 (101) またはその塩を化合物 (106) またはその塩と反応させることにより、化合物 (1) を製造することができる。反応は、必要により塩基の存在
10 下、また、場合により相間移動触媒の存在下、適当な不活性溶媒中で約 -20°C ~
用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、10 分間 ~ 48 時間反応させることにより
行うことができる。

塩基、相間移動触媒および不活性溶媒としては前述 (製造例 1 - 工程 1) のものが挙げられる。

15 前掲の化合物 (106) またはその塩は、例えば以下の方法によって製造することができる。

製造法 3

32



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記のとおりであり、 LG は製造法1記載と同義であり、 LG' は脱離基（例えば塩素原子または臭素原子などのハロゲン原子など）を表す。ここで、 LG' は LG と異なり、かつ、 LG よりも反応性が高い脱離基であることが好ましい。)

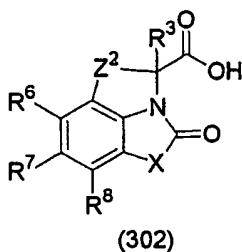
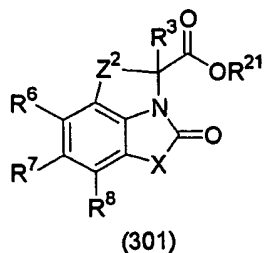
化合物(107) またはその塩を化合物(108) またはその塩と反応させることにより、化合物(106) を製造することができる。反応は、必要により塩基の存在下適当な不活性溶媒中、約 -20°C ～用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、10 10分間～48時間反応させることにより行うことができる。

塩基および不活性溶媒としては前述（製造例1－工程1）のものが挙げられる。

本発明化合物(3) またはその薬学上許容される塩は、例えば以下の方法によって製造することができる。

15 製造法4

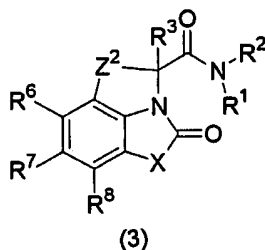
33



+



(105)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 X および Z^2 は、前記のとおりであり、 R^{21} はアルキル基（例えばメチル、エチルまたは t -ブチルなど）を表す。）

5 工程1（加水分解）

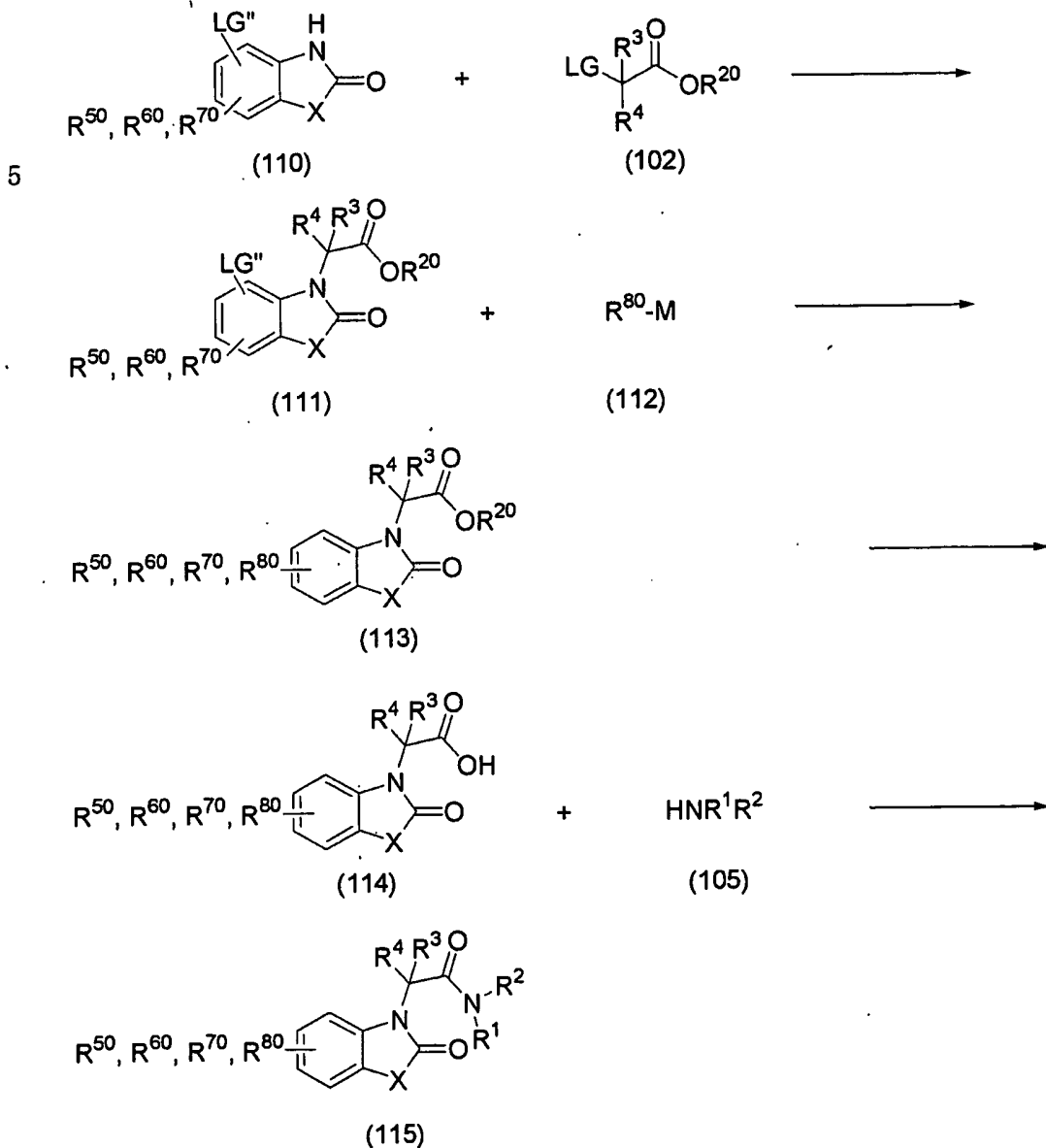
化合物（301）を加水分解することで中間体（302）を製造できる。反応は、適当な溶媒中で酸性または塩基性条件下、約 0°C ～用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、10分間～48時間反応させることにより行うことができる。溶媒、酸および塩基としては、前述（製造例1－工程2）のものが挙げられる。

10 工程2（縮合）

中間体（302）またはその塩を化合物（105）またはその塩と反応させてアミド結合を形成させることにより、化合物（3）を製造することができる。このア

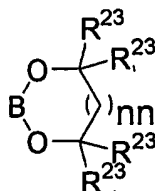
ミド結合形成反応としては製造例 1 - 工程 3 で挙げたような通常の方法を用いて行うことができる。

製造法 5



- 10 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および X は前記のとおりであり、 R^{50} 、 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} は R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 と同義であり、 LG および R^{20} は製造法 1 記載と同義であり、 LG'' は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、またはトリフルオロメタ

ンスルホニルオキシなどを表し、Mは、トリメチルスズ、トリエチルスズ、トリブチルスズ、カテコールボラン、 $B(OR^{22})_2$ (式中、 R^{22} は、水素原子、メチル、エチルまたはイソプロピルを表す。)、または、下記式 (116)



(116)

- 5 (式中、 R^{23} は、水素原子またはメチルを表し、nnは、0または1の整数を表す。)

工程1 (アルキル化)

- 化合物 (110) またはその塩を化合物 (102) またはその塩と反応させることにより、中間体 (111) を製造することができる。このアルキル化反応は、製造例1—工程1と同様の方法で行うことができる。

工程2 (カップリング反応)

- 中間体 (111) を、適当な不活性溶媒中 $20^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ にて、好ましくは $50^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ にて、パラジウム触媒および塩基の存在下、1～3当量、好ましくは1～1.5当量の化合物 (112) と反応させることにより、中間体 (113) を得ることができる。

- パラジウム触媒としては、パラジウム—炭素、水酸化パラジウム、酢酸パラジウム (II)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド、1, 1'—ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) クロリドなどが用いられる。好適な触媒として、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) が挙げられる。

塩基としては、例えばトリエチルアミンまたはピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムもしくは水素化ナトリウム等の無機塩基、またはナトリウ

ムメトキシドもしくはカリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

- 不活性溶媒としては、例えばアセトニトリルや、クロロホルムもしくはジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼンもしくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、または *N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドンもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒等が挙げられる。好適な溶媒として、エーテル類が挙げられる。

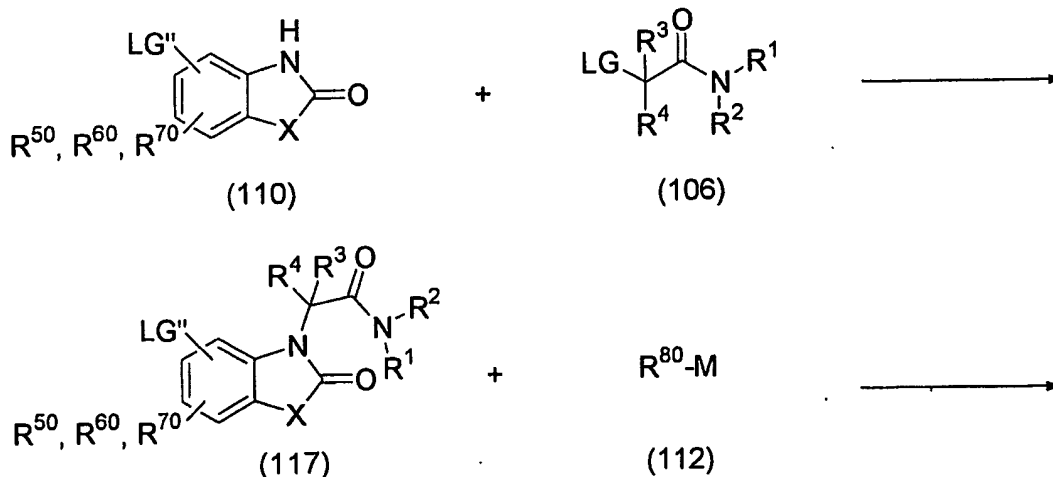
10 工程3 (加水分解)

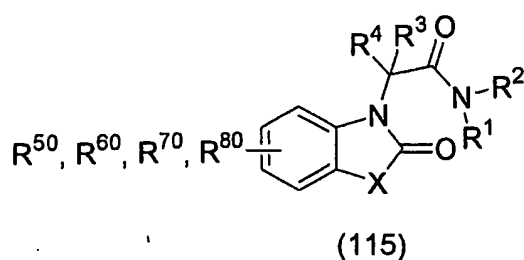
中間体 (113) を加水分解することで中間体 (114) を製造できる。反応は、製造例1-工程2と同様の方法で行うことができる。

工程4 (縮合)

- 中間体 (114) またはその塩を化合物 (105) またはその塩と反応させてアミド結合を形成させることにより、化合物 (115) を製造することができる。このアミド結合形成反応は、製造例1-工程3と同様の方法で行うことができる。

製造法6





(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および X は前記のとおりであり、 R^{50} 、 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} は R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 と同義であり、LGならびに R^{20} は製造法1記載と同義であり、LG"ならびに M は製造法5記載と同義である。)

5 工程1 (アルキル化)

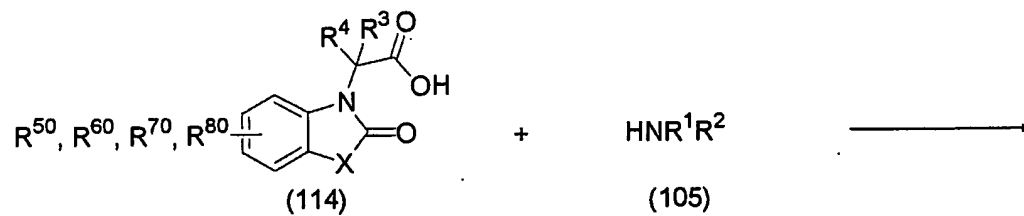
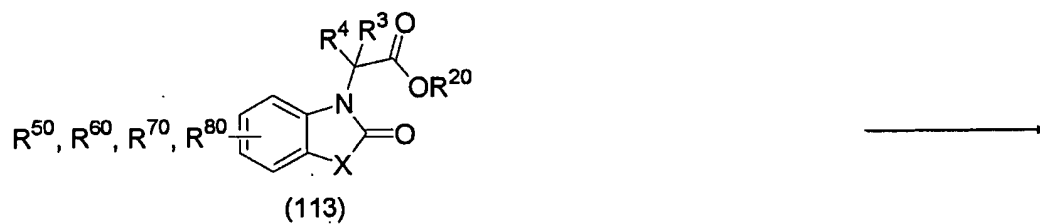
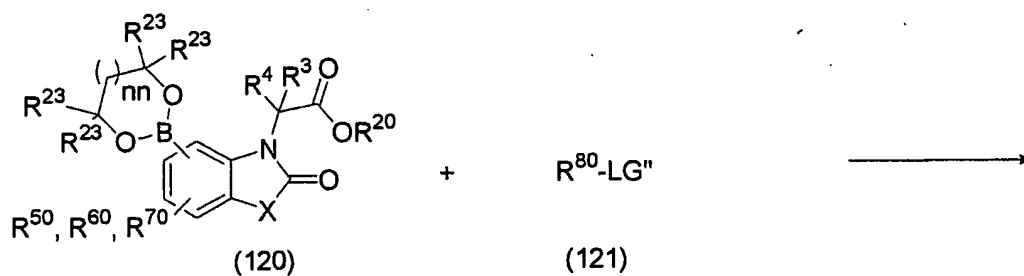
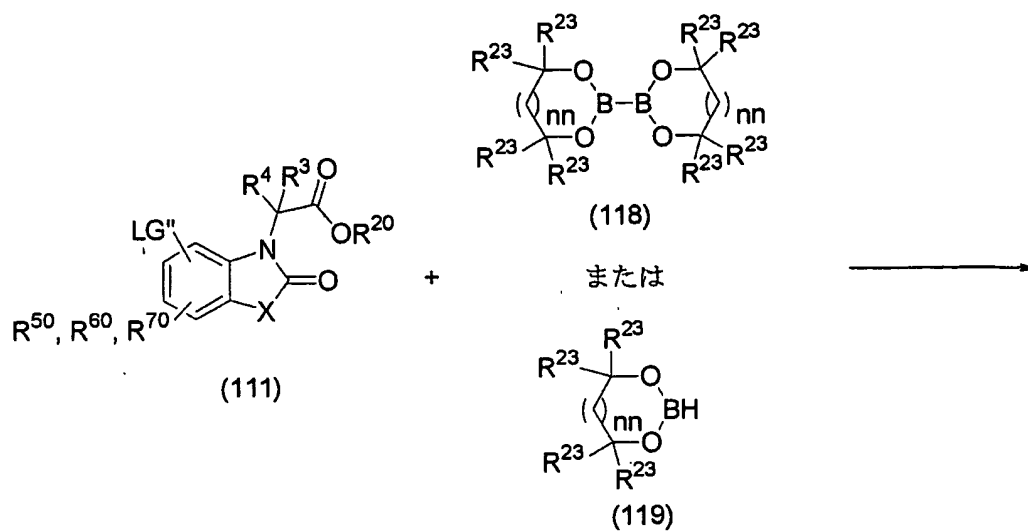
化合物(110)またはその塩を化合物(106)またはその塩と反応させることにより、化合物(117)を製造することができる。このアルキル化反応は、製造例1－工程1と同様の方法で行うことができる。

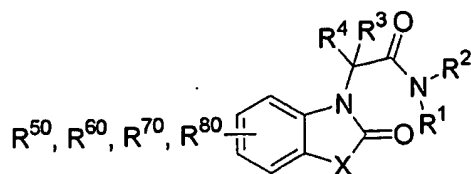
工程2 (カップリング反応)

- 10 化合物(117)を、適当な不活性溶媒中 $20^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ にて、好ましくは $50^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ にて、パラジウム触媒および塩基の存在下、1～3当量、好ましくは1～1.5当量の化合物(112)と反応させることにより、化合物(115)を得ることができる。パラジウム触媒、塩基および不活性溶媒としては前述(製造例5－工程2)のものが挙げられる。

製造法7

38





(115)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および X は前記のとおりであり、 R^{50} 、 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} は R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 と同義であり、 R^{20} は製造法1記載と同義であり、 LG'' 、 R^{23} ならびに n は、製造法5記載と同義である。)

5 工程1 (メタル化反応)

化合物(110)から前述(製造法5-工程1)の反応操作により合成できる化合物(111)を、適当な不活性溶媒中 20°C ~ 150°C にて、好ましくは 50°C ~ 120°C にて、パラジウム触媒、塩基、また場合によりホスフィンリガンドの存在下、1~3当量、好ましくは1~1.5当量の化合物(118)または(119)と反応させることにより、中間体(120)を得ることができる。

パラジウム触媒としては、酢酸パラジウム(II)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリドなどが用いられる。

15 塩基としては、例えばトリエチルアミンもしくはピリジン等の有機塩基、酢酸カリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムもしくは水素化ナトリウム等の無機塩基、またはナトリウムメトキシドもしくはカリウム $tert$ -ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

20 ホスフィンリガンドとしては、例えばトリ- $tert$ -ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-(N , N -ジメチルアミノ)ビフェニル、2-(ジ- $tert$ -ブチルホスフィノ)ビフェニル等が挙げられる。

不活性溶媒としては、例えばアセトニトリルや、クロロホルムまたはジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼンもしくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、または*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドンもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒等が挙げられる。好適な溶媒として、エーテル類が挙げられる。

工程2 (カップリング反応)

中間体(120)を、適当な不活性溶媒中20℃～150℃にて、好ましくは
10 50℃～120℃にて、パラジウム触媒および塩基の存在下、1～3当量、好ましくは1～1.5当量の化合物(121)と反応させることにより、中間体(113)を得ることができる。パラジウム触媒、塩基および不活性溶媒としては前述(製造例5-工程2)のものが挙げられる。

工程3 (加水分解)

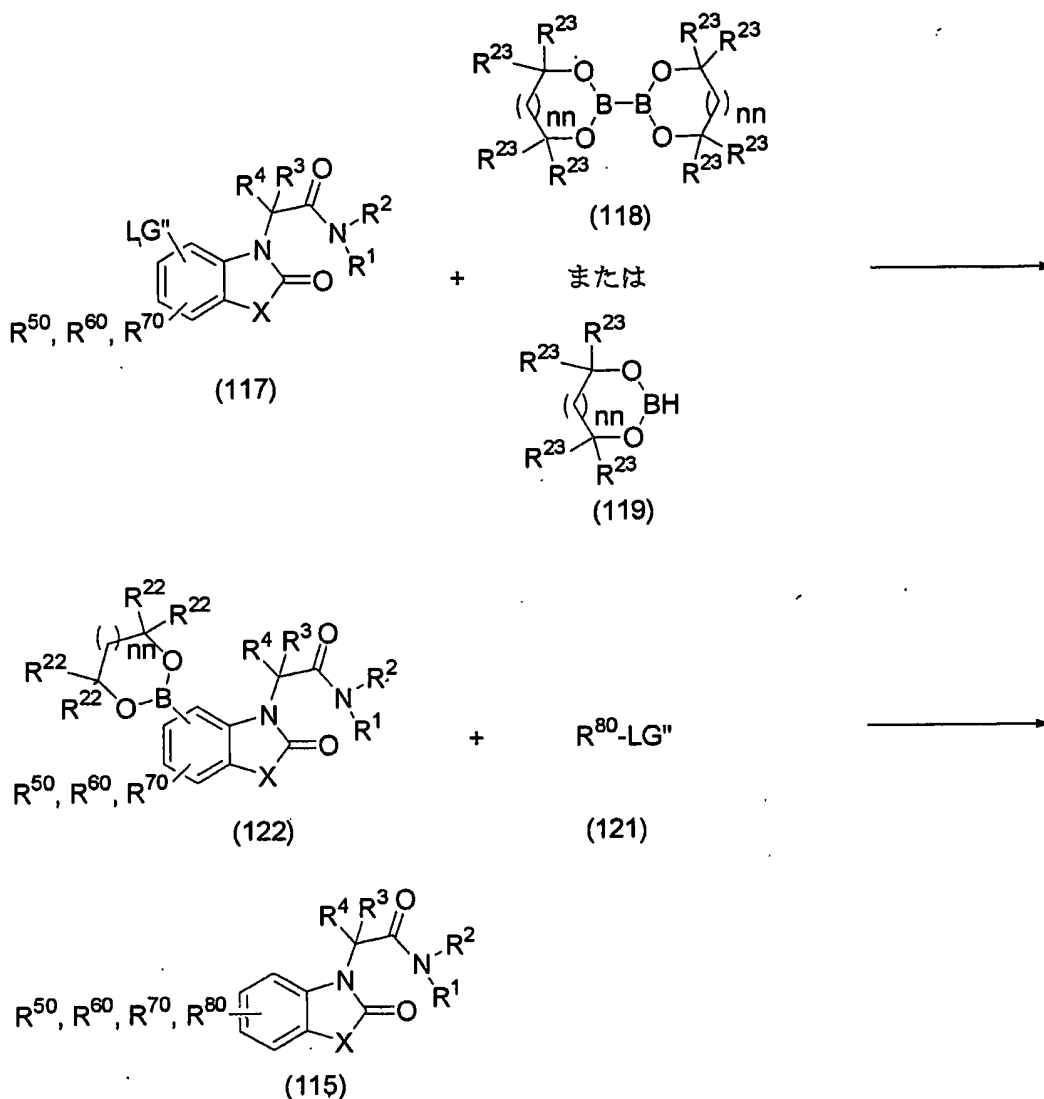
15 中間体(113)を加水分解することで中間体(114)を製造できる。反応は、製造例1-工程2と同様の方法で行うことができる。

工程4 (縮合)

中間体(114)またはその塩を化合物(105)またはその塩と反応させてアミド結合を形成させることにより、化合物(115)を製造することができる。こ
20 のアミド結合形成反応は、製造例1-工程3と同様の方法で行うことができる。

製造法8

41



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および X は前記のとおりであり、 R^{50} 、 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} は R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 と同義であり、 LG'' 、 R^{23} ならびに nn は、製造法5記載と同義である。)

工程1 (メタル化反応)

化合物(110)から前述(製造法6-工程1)の反応操作により合成できる化合物(117)を、適当な不活性溶媒中 20°C ~ 150°C にて、好ましくは 50°C ~ 120°C にて、パラジウム触媒、塩基、また場合によりホスフィンリガンドの存在下、1~3当量、好ましくは1~1.5当量の化合物(118)または(119

）と反応させることにより、中間体（１２２）を得ることができる。パラジウム触媒、塩基、ホスフィンリガンドおよび不活性溶媒としては前述（製造例７－工程１）のものが挙げられる。

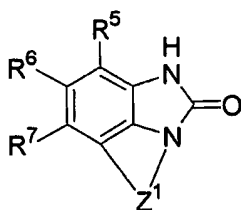
工程２（カップリング反応）

- 5 中間体（１２２）を、適当な不活性溶媒中２０℃～１５０℃にて、好ましくは５０℃～１２０℃にて、パラジウム触媒および塩基の存在下、１～３当量、好ましくは１～１．５当量の化合物（１２１）と反応させることにより、化合物（１１５）を得ることができる。パラジウム触媒、塩基および不活性溶媒としては前述（製造例５－工程２）のものが挙げられる。

10

中間体の製法

化合物（１０１）のうち、 X が NR^{10} を表し、 R^8 と R^{10} が、一緒になって、式（２０１）



(201)

- 15 （式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および Z^1 は、前記のとおりである。）を表す化合物、
 ならびに化合物（３０１）は、文献（J. Org. Chem. , (1997), 62
 , 6582－6587およびJ. Med. Chem. , (1997), 40, 639
 －646）に記載の方法もしくはそれに準じた方法に従って合成することができる。
 。さらに、化合物（１０１）のうち X が酸素原子を表す化合物については、文献（
 20 J. Heterocyclic Chem. , (1991), 28, 933－937
 ）記載の方法もしくはそれに準じた方法、 X が硫黄原子を表す化合物については、
 文献（J. Heterocyclic Chem. , (1988), 25, 1183

ー1190)記載の方法もしくはそれに準じた方法、Xが NR^{10} を表す化合物については、文献(Synthesis, (2001), 541-543)記載の方法もしくはそれに準じた方法、Xが $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$ を表す化合物については、文献(Tetrahedron Lett., (1979), 20, 2857-2860およびTetrahedron Lett., (2002), 43, 193-195)記載の方法もしくはそれに準じた方法に従って合成することができる。

また、前記式(1)の化合物において、官能基を適宜変換することによって、式(1)の別の化合物としてもよい。官能基の変換は、通常行われる一般的方法(例えば、Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, (1989)等を参照)によって行うことができる。

本明細書を通じて、保護基、縮合剤などは、この技術分野において慣用されているIUPAC-IUB(生化学命名委員会)による略号で表わすことがある。

出発化合物および目的化合物の好適な塩および医薬として許容しうる塩は、慣用の無毒性塩であり、それらとしては、有機酸塩(例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、蟻酸塩またはトルエンスルホン酸塩など)および無機酸塩(例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、よう化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩など)のような酸付加塩、アミノ酸(例えばアルギニン、アスパラギン酸またはグルタミン酸など)との塩、アルカリ金属塩(例えばナトリウム塩またはカリウム塩など)およびアルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩またはマグネシウム塩など)などの金属塩、アンモニウム塩、または有機塩基塩(例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩またはN, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など)などの他、当業者が適宜選択することができる。

上記において説明した製造法において、反応点以外の何れかの官能基が説明した反応条件下で変化するかまたは説明した方法を実施するのに不適切な場合は、反応

点以外を保護し、反応させた後、脱保護することにより目的化合物を得ることができる。保護基としては、文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis、T. W. Greene、John Wiley & Sons Inc.、（1981）等）に記載されているような通常の保護基を用いることができ、更に具体的には、アミンの保護基としてはエトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチルまたはベンジル等を、また水酸基の保護基としてはトリアルキルシリル、アセチルまたはベンジル等をあげることができる。

保護基の導入および脱離は、有機合成化学で常用される方法（例えば、上記のProtective Groups in Organic Synthesis参照）またはそれらに準じた方法により行うことができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

本発明化合物（1）の中には、互変異性体が存在し得るものがあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

本発明化合物（1）の薬学上許容される塩を取得したい時は、化合物（1）が薬学上許容される塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。また、化合物（1）およびその薬学上許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。本発明化合物（1）には、不斉炭素原子にもとづく1個以上の立体異性体が包含されうる場合があるが、かかる異性体およびそれらの混合物はすべてこの発明の範囲に包含される。

さらに本発明の範囲には本発明化合物（1）のプロドラッグも含まれる。本発明においてプロドラッグとは、生体内で酸加水分解により、あるいは酵素的に分解さ

れて前記式(1)の化合物を与える誘導体をいう。例えば、前記式(1)の化合物が水酸基やアミノ基、またはカルボキシ基を有する場合は、これらの基を常法に従って修飾してプロドラッグを製造することができる。

例えばカルボキシ基を有する化合物であればそのカルボキシ基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカルボニル基となった化合物、またはアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙げられる。

また、例えばアミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアルカノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボニル基により置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アシロキシメチルアミノ基となった化合物、またはヒドロキシルアミンとなった化合物が挙げられる。

また例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アシル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、またはアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。

これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、そのアルキル基は例えばアルコキシ基等により置換されていてもよい。好ましい例としては、次のものが挙げられる。

例えばカルボキシ基がアルコキシカルボニル基となった化合物についての例としては、メトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基、またはメトキシメトキシカルボニル基、エトキシメトキシカルボニル基、2-メトキシエトキシカルボニル基、2-メトキシエトキシメトキシカルボニル基またはピバロイルオキシメトキシカルボニル基などのアルコキシ基により置換されたアルコキシカルボニル基が挙げられる。

本発明化合物は、ベンゾジアゼピン ω_3 受容体アゴニスト作用を有する。それゆえ、不安障害及びその関連疾患、うつ病、認知機能障害またはけいれんなどの中枢性疾患の治療または予防に有用である。

医療目的には、本発明の化合物は、局所、経腸、静脈内、筋肉内、吸入、点鼻、

- 関節内、髄腔内、経気管または経眼投与を含めての経口、非経口投与、外用に適した固体状または液状の有機または無機賦形剤などの薬学上許容しうる担体との混合物として医薬製剤の形態で使用できる。該医薬製剤としては、カプセル剤、錠剤、ペレット剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤、坐剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、吸入剤、注射剤、パップ剤、ゲル剤、テープ剤、点眼剤、液剤、シロップ剤、エアゾール剤、懸濁剤、乳剤などの固体、半固体または液体が挙げられる。これらの製剤は通常の方法により製造することができる。所望により、これらの製剤に、助剤、安定剤、湿潤剤ないし乳化剤、緩衝剤、その他慣用の添加剤を加えることができる。
- 10 本発明化合物の用量は患者の年齢および状態に応じて増減するが、化合物（1）の平均一回量約0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mgおよび1,000mgが、例えば不安障害及びその関連疾患、うつ病、認知機能障害、けいれんといった中枢性疾患に対して有効である。一般には、ヒトに投与する場合、1日当り0.1mg/個体ないし約1,000mg/個体、
- 15 好ましくは1日当り1mg/個体ないし約100mg/個体の量を投与することができる。

以下に実施例および試験例を用いて本発明を詳細に説明するが、本発明は何らこれらに限定されるものではない。なお、本明細書において記載の簡略化のために次の略語を使用することもある。

- 20 Me : メチル
Et : エチル
Pr : プロピル
i-Pr : イソプロピル
t-Bu : tert-ブチル
- 25 Ph : フェニル
Py : ピリジル

Bn : ベンジル

Boc : tert-ブトキシカルボニル

参考例 1

5 2-アミノ-4-ブロモフェノール

4-ブロモ-2-ニトロフェノール (25.0 g, 115 mmol) のテトラヒドロフラン (250 mL) 溶液に 5% ロジウム炭素 (2.20 g) を加え、20-25℃にて 4.5 時間水素雰囲気下撹拌した。反応後、ロジウム炭素を濾過し溶媒を減圧留去することにより 2-アミノ-4-ブロモフェノール (21.6 g, 98
10 %) を得た。

IR (cm⁻¹) : 1200、1279、1437、1497、2791

参考例 2

5-ブロモ-1, 3-ベンズオキサゾール-2 (3H) -オン

15 2-アミノ-4-ブロモフェノール (3.50 g, 18.6 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に 20-25℃で 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (3.62 g, 22.3 mmol) を加え 1.5 時間還流した。反応後、反応液を 20-25℃まで冷却し 2N 塩酸水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナ
20 トリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去することにより 5-ブロモ-1, 3-ベンズオキサゾール-2 (3H) -オン (3.89 g, 定量的) を得た。

IR (cm⁻¹) : 960、1149、1474、1622、1751

参考例 3

25 tert-ブチル (5-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル) アセテート

5-ブロモ-1, 3-ベンズオキサゾール-2 (3H) -オン (47.8 g, 23 mmol) のアセトン (400 mL) /ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に20-25℃で炭酸カリウム (3.28 g, 23.7 mmol)、プロモ酢酸 tert-ブチル (36.3 mL, 246 mmol) を加え、20-25℃にて3時間攪拌した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をヘキサンにて洗浄することでtert-ブチル (5-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル) アセテート (71.5 g, 98%) を得た。

IR (cm⁻¹) : 1151、1242、1485、1736、1782

10 参考例4

(5-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル) 酢酸

tert-ブチル (5-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル) アセテート (71.5 g, 218 mmol) の1, 4-ジオキサン (360 mL) 溶液に20-25℃で4N塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (340 mL, 1.36 mmol)、酢酸 (360 mL) を加え50℃にて4.5時間攪拌した。反応後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をヘキサンにて洗浄することで(5-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル) 酢酸 (58.3 g, 98%) を得た。

IR (cm⁻¹) : 1028、1227、1483、1736、2953

参考例5

(2-オキソ-5-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル)

25 酢酸

2-アミノ-4-フェニルフェノールを出発原料とし、参考例2~4と同様の方

法で(2-オキソ-5-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル) 酢酸を合成した。

IR (cm⁻¹) : 1030、1241、1483、1728、1763

5 参考例6

(5-ニトロ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル) 酢酸

2-アミノ-4-ニトロフェノールを出発原料とし、参考例2~4と同様の方法で(5-ニトロ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル)

10 酢酸を合成した。

IR (cm⁻¹) : 1020、1252、1487、1728、1782

参考例7

[2-オキソ-5-(3-チエニル)-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル] 酢酸

参考例3で合成した化合物(328mg, 1mmol)の1, 4-ジオキサン(7.5mL)溶液に、20-25℃で3-チオフェンボロン酸(154mg, 1.20mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(35.0mg, 30.0μmol)、炭酸カリウム(415mg, 3.00mmol)水溶液(1.5mL)を加え、窒素置換したのち、120℃で3時間攪拌した。反応後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧留去し、tert-ブチル [2-オキソ-5-(3-チエニル)-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル] アセテートを粗生成物として得た。続いて参考例4と同様の操作を行い[2-オキソ-5-(3-チエニル)-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル] 酢酸を合成した。

IR (cm⁻¹) : 1030、1250、1491、1724、1782

参考例8

(5-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズチアゾール-3 (2H)-イル) 酢酸

5 文献 (国際公開第97/43282号パンフレット) に従い合成した。

IR (cm⁻¹) : 1182、1342、1437、1635、1743

参考例9

(7-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズチアゾール-3 (2H)-イル) 酢酸

10 参考例8と同様、文献 (国際公開第97/43282号パンフレット) に従い合成した。

IR (cm⁻¹) : 1109、1234、1570、1684、1733

参考例10

15 (6-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) 酢酸

文献 (J. Org. Chem., (1995), 60, 1565-1582) に記載の方法によって得られるエチル 6-ブロモ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-

1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート (2.85 g, 10.0 mm

20 o l)、メタノール (962 mg, 30.0 mmol)、トリフェニルホスフィン

(3.93 g, 15.0 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液にジエチルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液, 6.53 g, 15.0 mm

o l) を加え、20-25℃で7時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1~2/1) で精

25 製して、エチル 6-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレートとジエチルアゾジカルボキシレート

由来不純物の混合物を得た。この混合物にトルエン（25 mL）を加え、攪拌後、結晶をろ取し、エチル 6-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート（粗精製物）として得た。

続いてエチル 6-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-
5 -ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート（2.88 g, 9.63 mmol）
のメタノール（70 mL）懸濁液に5 N水酸化ナトリウム水溶液（4 mL）を加え
20-25℃で30分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水（50 mL）を加え、
4 N塩酸水をpH 1となるまで加えた。この懸濁液を30分攪拌した後、濾取
し、濾上物を50℃で減圧乾燥した。この固体をトルエン（25 mL）に懸濁し、
10 110℃まで加熱後、20-25℃までゆっくり冷却した。不溶物を濾取し、減圧
乾燥して5-ブロモ-1-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール
-2-オンを1.29 g得た。

5-ブロモ-1-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-
オンに参考例3、4と同様の操作を行い、（6-ブロモ-3-メチル-2-オキソ
15 -2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル）酢酸を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ）: δ 3.32 (s, 3H), 4.
62 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.24 (dd, 1
H, $J=8.3, 1.8\text{ Hz}$), 7.48 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 13.
12 (br, 1H).

20

参考例11

（5-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダ
ゾール-1-イル）酢酸

文献（J. Org. Chem., (1995), 60, 1565-1582）に記
25 載の方法によってtert-ブチル 5-ブロモ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ
-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート（粗精製物）を合成し、さらに参考例10

と同様の方法にてメチル化を行い、tert-ブチル 5-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレートを得た。

- 続いてtert-ブチル 5-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート (1.65 g, 5.04 mmol) の酢酸 (5 mL) 溶液に4N塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (5 mL, 20.0 mmol) を加え、20-25℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンを加え再び減圧溜去して6-ブロモ-1-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを1.16 g得た。
- さらに参考例3、4と同様の操作を行い、(5-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) 酢酸を合成した。
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 3.33 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.21 (dd, 1H, J=8.3, 1.9 Hz), 7.44 (d, 1H, J=1.8 Hz), 13.14 (br, 1H).

参考例12

メチル 3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -カルボキシレート

- テトラヒドロキノリン (18.0 mL, 143 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液に20-25℃で炭酸カリウム (79.3 g, 574 mmol) を加えた後、0℃にてクロロギ酸メチル (33.2 mL, 430 mmol) を滴下し50℃にて6時間攪拌した。反応後、20-25℃まで冷却し、水を加え酢酸エチル/トルエン (1/1) にて抽出した。この有機層を水、2N塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧溜去することによりメチル 3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -カルボキシレート (27.2 g, 99%) を得た。

IR (cm^{-1}) : 1036、1134、1327、1493、1701

参考例 13

メチル 6-ブロモ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -カルボキシレート
5 メチル 3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -カルボキシレート (4.50
g, 23.5 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に0℃
にてN-ブロモスクシイミドを加え20-25℃で3時間攪拌した。反応後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。この有機層を水、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸
酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去することによりメチル 6-
10 ブロモ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -カルボキシレート (6.06 g
, 95%) を得た。

IR (cm^{-1}) : 1038、1130、1321、1441、1701

参考例 14

15 メチル 6-ブロモ-8-ニトロ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -カル
ボキシレート

テトラフルオロホウ酸ニトロニウム (4.06 g, 30.6 mmol) のアセト
ニトリル (100 mL) 溶液に、0℃にてメチル 6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ
キノリン-1 (2H) -カルボキシレート (5.90 g, 21.8 mmol) のア
20 セトニトリル (100 mL) 溶液を加え、10分間同温で攪拌した。反応後、0℃
にて水を加え酢酸エチルで抽出した。この有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液
、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減
圧留去することでメチル 6-ブロモ-8-ニトロ-3, 4-ジヒドロキノリン-
1 (2H) -カルボキシレート (7.19 g、定量的) を得た。

25 IR (cm^{-1}) : 810、1174、1321、1439、1701

参考例 15

8-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij] キノリン-2 (1H) -オン

還元鉄 (24.1 g, 431 mmol) の酢酸 (250 mL) 溶液を約 70℃ まで加熱した後、メチル 6-ブロモ-8-ニトロ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -カルボキシレート (19.4 g, 61.6 mmol) の酢酸 (200 mL) 溶液を1時間かけて滴下し、約 80℃ にて2時間攪拌した。反応後、20-25℃ に戻した後、セライト (10 g)、酢酸エチル (200 mL) を加え30分攪拌し、セライト濾過を行った。得られた濾液に1N塩酸水溶液 (500 mL) を加え、20-25℃ で30分攪拌し、酢酸エチルで抽出した。この有機層を水 (2回)、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去することで8-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij] キノリン-2 (1H) -オン (14.6 g, 94%) を粗精製物として得た。

IR (cm⁻¹) : 1144、1491、1657、1707、3143

参考例 16

tert-ブチル (8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij] キノリン-1 (2H) -イル) アセテート

8-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij] キノリン-2 (1H) -オンに対し、参考例3と同様の操作を行うことでtert-ブチル (8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij] キノリン-1 (2H) -イル) アセテートを得た。

IR (cm⁻¹) : 1153、1421、1498、1697、1741

参考例 17

(8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-1 (2H) -イル) 酢酸

tert-ブチル (8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-1 (2H) -イル) アセテートに対し、参考
5 例4と同様の操作を行うことで (8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-1 (2H) -イル) 酢酸を得た。

IR (cm⁻¹) : 980、1217、1240、1624、1718

参考例18

10 (2-オキソ-8-フェニル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-1 (2H) -イル) 酢酸

参考例16にて合成した化合物とフェニルほう酸を用いて参考例7と同様の反応
を行い、tert-ブチル (2-オキソ-8-フェニル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-1 (2H) -イル) アセテートを得
15 た。

続いて参考例4と同様の操作により (2-オキソ-8-フェニル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾキノリン-1 (2H) -イル) 酢酸を合成した。

IR (cm⁻¹) : 1111、1223、1429、1643、1728

20 参考例19

エチル 2- (8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-1 (2H) -イル) プロパノエート

参考例15で合成した化合物 (1.00g, 3.95mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10.0ml) 溶液に炭酸カリウム (819mg, 5.93mmol)、エチル 2-ブロモプロパノエート (616μL, 4.74mmol)
25 を順次加え50℃にて1.5時間攪拌した。反応後、反応液を20-25℃まで冷

却し、0℃にて1 N塩酸水溶液に注いだ。酢酸エチル／トルエン（1／1）にて抽出後、有機層を水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去し、エチル 2-（8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4 H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-1（2H）-イル）プロパノエート
5 （1. 64 g, 定量的）を得た。

IR (cm⁻¹) : 1024、1406、1497、1693、1733

参考例 20

2-（8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4 H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-1（2H）-イル）プロピオン酸
10 -i j] キノリン-1（2H）-イル）プロピオン酸

エチル 2-（8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4 H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-1（2H）-イル）プロパノエート（1. 35 g, 3. 82 mmol）のテトラヒドロフラン（10 mL）溶液に水酸化リチウム（275 mg, 11. 5 mmol）水溶液（10 mL）を20-25℃にて加え同温で
15 2. 5時間攪拌した。反応後、反応液を氷冷下、1 N塩酸水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することで、2-（8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4 H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-1（2H）-イル）プロピオン酸（815 mg, 6
20 6%）を得た。

IR (cm⁻¹) : 1070、1201、1414、1635、1653

参考例 21

8-ブロモ-4-（ヒドロキシメチル）-5, 6-ジヒドロ-4 H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-2（1H）-オン
25 , 5, 1-i j] キノリン-2（1H）-オン

文献（J. Med. Chem. , (1994), 37, 3956-3968）に記

載の方法によって得られるメチル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-カルボキシレート塩酸塩を原料とし、参考例12~15と同様の操作を行うことでメチル 8-ブロモ-2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-ij]キノリン-4-カルボキシレートを得た。

- 5 メチル 8-ブロモ-2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-ij]キノリン-4-カルボキシレート (50.0 mg, 161 μmol)、水素化ほう素ナトリウム (60.8 mg, 1.61 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 懸濁液を 50°C に加熱後、メタノール/テトラヒドロフラン (0.40 mL/0.5 mL) 溶液を 10 分かけて滴下し、同温にて 1
- 10 時間攪拌した。反応後、0°C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を滴下し酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去することで 8-ブロモ-4-ヒドロキシメチル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-ij]キノリン-2 (1H)-オン (48.5 mg, 定量的) を得た。
- 15 IR (cm^{-1}) : 1066、1196、1398、1487、1684

参考例 22

メチル 8-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-ij]キノリン-4-カルボキシレート

- 20 メチル 8-ブロモ-2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-ij]キノリン-4-カルボキシレート (100 mg, 321 μmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に 20-25°C にて炭酸カリウム (66.6 mg, 482 μmol)、よう化メチル (60.0 μL , 964 μmol) を順次加え、1 時間攪拌した。反応後、水を加え酢酸エチル/
- 25 トルエン (1/1) にて抽出した。この有機層を水、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製することにより、メチル 8-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij] キノリン-4-カルボキシレート（77.9mg, 75%）を得た。

5 IR (cm⁻¹) : 1007、1159、1400、1500、1701

参考例 23

8-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij] キノリン-4-カルボン酸

10 メチル 8-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij] キノリン-4-カルボキシレート（62.2mg, 191 μmol）のテトラヒドロフラン（0.60mL）-メタノール（0.60mL）溶液に水酸化リチウム（13.7mg, 574 μmol）水溶液（0.20mL）を20-25℃にて加え1.5時間攪拌した。反応後、1N塩酸水
15 を加え酢酸エチルで抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去することで8-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij] キノリン-4-カルボン酸（55.7mg, 94%）を得た。

IR (cm⁻¹) : 1007、1041、1209、1498、1705

20

参考例 24

メチル [5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij] キノリン-1(2H)-イル] アセテート

25 文献（国際公開第90/15058号パンフレット）に記載の方法に従い合成したtert-ブチル（2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミ

ダゾ [4, 5, 1-*ij*] キノリン-5-イル) カルバメート (1.30 g, 4.49 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にプロモ酢酸メチル (450 μ L, 4.70 mmol)、炭酸カリウム (871 mg, 6.30 mmol) を加え、20-25°Cで1時間攪拌した後、約50°Cで4.5時間攪拌した。反応溶液を氷冷下、5%硫酸水素カリウム水溶液 (40 mL) に注ぎ、酢酸エチル/トルエン (1/1) で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をヘキサン、ジエチルエーテルで懸濁洗浄し、ろ取し、メチル [5-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-*ij*] キノリン-1 (2H)-イル] アセテート (1.02 g, 63%) を得た。
IR (cm^{-1}) : 1003, 1246, 1423, 1684, 1743

参考例 25

[5-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-*ij*] キノリン-1 (2H)-イル] 酢酸メチル [5-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾキノリン-1 (2H)-イル] アセテート (500 mg, 1.38 mmol) のメタノール/テトラヒドロフラン (1/1, 10 mL) 溶液を氷冷し、水酸化ナトリウム (166 mg, 4.15 mmol) と水 (20 mL) を加え、40分間攪拌し、20-25°Cにてさらに1時間攪拌した。反応溶液に1N塩酸水溶液 (5 mL)、水 (5 mL) を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去し、[5-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-*ij*] キノリン-1 (2H)-イル] 酢酸 (533 mg, 定量的) を得た。
IR (cm^{-1}) : 1157, 1219, 1491, 1635, 1684

参考例 26

tert-ブチル (2-アミノ-3-ニトロフェノキシ) アセテート

- 2-アミノ-3-ニトロフェノール (2.51g, 16.3 mmol) と N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) の混合物に 20-25℃ 攪拌下、炭酸カリウム (3.15g, 22.8 mmol) と ブロモ酢酸 tert-ブチル (2.55 mL, 17.3 mmol) を加え、20-25℃ で 2 時間半攪拌した。反応液を水に注ぎ、トルエンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製し、3.59g (82%) の tert-ブチル (2-アミノ-3-ニトロフェノキシ) アセテートを得た。

IR (cm⁻¹) : 1151, 1236, 1433, 1736, 3350

参考例 27

- tert-ブチル (2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロフェノキシ) アセテート

- tert-ブチル (2-アミノ-3-ニトロフェノキシ) アセテート (2.54g, 9.47 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に氷冷攪拌下、N-ブロモスクシンイミド (1.77g, 9.94 mmol) を加えた。反応混合物を氷冷下 1 時間、20-25℃ にて 3 時間攪拌した。反応液を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルを加えて 20-25℃ で 30 分間攪拌後、有機層と水層を分液した。ジエチルエーテル層を水、飽和食塩水の順に洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧濃縮し、3.26g (99%) の tert-ブチル (2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロフェノキシ) アセテートを得た。

IR (cm⁻¹) : 1151, 1209, 1514, 1743, 3369

参考例 28

7-ブロモ-5-ニトロ-2H-1, 4-ベンズオキサジーン-3 (4H) -オン
tert-ブチル (2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロフェノキシ) アセテ
5 ート (2.33g, 6.71mmol)、p-トルエンスルホン酸1水和物 (100mg,
0.526mmol) およびトルエン (10mL) の混合物を80℃で2時間攪拌した。
反応液を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム
で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、
溶媒を減圧濃縮し、1.82g (99%) の7-ブロモ-5-ニトロ-2H-1,
10 4-ベンズオキサジーン-3 (4H) -オンを得た。
IR (cm⁻¹) : 1063、1284、1483、1525、1697

参考例 29

5-ニトロ-7-フェニル-2H-1, 4-ベンズオキサジーン-3 (4H) -オン
15 7-ブロモ-5-ニトロ-2H-1, 4-ベンズオキサジーン-3 (4H) -オン
(1.02g, 3.74mmol)、フェニルほう酸 (547mg, 4.49mmol)、炭
酸カリウム (1.55g, 11.2mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパ
ラジウム (130mg, 0.112mmol)、1, 4-ジオキサン (10mL) および水
(2mL) の混合物を2時間還流攪拌した。反応液を20-25℃まで冷却し、水、
20 クロロホルムを加えて分液した。水層に5%硫酸水素カリウムを加えて酸性にし、
酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥
、ろ過後、溶媒を減圧濃縮し、880.5mg (87%) の[(4-アミノ-5-ニ
トロビフェニル-3-イル) オキシ] 酢酸を得た。

続いて、得られた生成物 (869mg, 3.01mmol)、p-トルエンスルホン酸
25 1水和物 (90.1mg, 0.474mmol) およびトルエン (15mL) の混合物を1
時間半還流攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧濃縮し、772mg (95%) の5-ニトロ-7-フェニル-2H-1, 4-ベンズオキサジンを得た。

IR (cm⁻¹) : 1176, 1270, 1336, 1541, 1709

5

参考例30

(2-オキソ-8-フェニル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンズオキサジンを得た。

水素化リチウムアルミニウム (96.8mg, 2.55mmol) のテトラヒドロフラン (3mL) 懸濁液に還流撹拌下、5-ニトロ-7-フェニル-2H-1, 4-ベンズオキサジンを得た。

この粗生成物に参考例4の合成の際と同様の操作を行い (2-オキソ-8-フェニル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンズオキサジンを得た。

IR (cm⁻¹) : 1036, 1201, 1336, 1653, 1724

参考例31

tert-ブチル (2-オキソ-9-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5, 1-jk] [1] ベンズアゼピンを得た。

文献 (Tetrahedron Lett., (1983), 24, 4711-4

712)

に記載の方法に従い得られる2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピンを用いて参考例16の化合物を合成した際と同様の方法によりtert-ブチル (9-プロモ-2-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾベンズアゼピン-1 (2H)-イル) アセテートを合成した。

tert-ブチル (9-プロモ-2-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾベンズアゼピン-1 (2H)-イル) アセテート (1.84 g, 4.83 mmol)、フェニルほう酸 (706 mg, 5.79 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (168 mg, 145 μ mol) の1, 4-ジオキサン (20 mL) 溶液に炭酸カリウム (2.00 g, 14.5 mmol) の水溶液 (4.0 mL) を加え、窒素置換を行った後、5時間還流下撹拌した。反応液を20-25℃まで冷却し、5%炭酸カリウム水溶液、クロロホルムを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル/ヘキサンで懸濁させ結晶を濾取すること
15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 858

）-イル）酢酸を合成した。

IR (cm^{-1}) : 1200、1433、1483、1660、1730

参考例 33

5 2-ブロモ-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

N-メチルアニリン (1.90 mL, 17.5 mmol)、トリエチルアミン (2.44 mL, 17.5 mmol) の酢酸エチル (40 mL) 溶液に 0℃ にてブロモアセチルブロミド (1.52 mL, 17.5 mmol) の酢酸エチル (40 mL) 溶液を加え、20-25℃ にて 30 分攪拌した。反応後、ろ過し、溶媒を減圧留
10 去することで 2-ブロモ-N-メチル-N-フェニルアセトアミド (4.60 g, 定量的) を得た。

IR (cm^{-1}) : 1109、1375、1593、1624、1683

参考例 34

15 2-ブロモ-2,2-ジフルオロ-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

N-メチルアニリン (560 μL , 5.17 mmol)、トリエチルアミン (721 μL , 5.17 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 溶液に 0℃ にてブロモ (ジフルオロ) アセチルクロライド (1.00 g, 5.17 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 溶液を加え、20-25℃ にて 1.5 時間攪拌した。反応後、ろ過し
20 、溶媒を減圧留去することで 2-ブロモ-2,2-ジフルオロ-N-メチル-N-フェニルアセトアミド (1.41 g, 定量的) を得た。

IR (cm^{-1}) : 933、1103、1144、1497、1684

参考例 35

25 *tert*-ブチル [2-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-

イル] アセテート

参考例3で合成した化合物 (5.00 g, 15.2 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (4.26 g, 16.8 mmol)、酢酸カリウム (2.25 g, 22.9 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (1.03 g, 3.67 mmol) と 1,4-ジオキサセン (95 mL) の混合物に 20-25℃で攪拌下、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (699.5 mg, 0.764 mmol) を加え、その後 24 時間加熱還流した。反応液を 20-25℃まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20/1 ~ 5/1) で精製し、*tert*-ブチル [2-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチルー1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル] アセテート (4.46 g, 78%) を得た。

15 参考例 36

N-メチル-2-[2-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチルー1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-フェニルアセトアミド

実施例 27 で得た化合物を出発原料とし、参考例 35 と同様の方法によって合成した。

IR (cm⁻¹) : 704、1140、1458、1666、1786

参考例 37

(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル) 酢酸

5-クロロ-1,3-ベンズオキサゾール-2(3*H*)-オンを出発原料とし、

参考例 3、参考例 4 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm^{-1}) : 798、1240、1724、1774、3064

参考例 38

- 5 (5-シアノ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル) 酢酸

4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾニロリルを出発原料とし、実施例 28、参考例 2~4 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm^{-1}) : 673、1243、1490、1730、3084

10

実施例 1

2-(2-オキソ-5-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル)-N, N-ジプロピルアセトアミド

- 参考例 5 で合成した化合物 (269 mg, 1.00 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に 20-25°C で 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (230 mg, 1.20 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (135 mg, 1.00 mmol)、ジプロピルアミン (137 μL , 1.00 mmol) を順次加え 20-25°C にて 3 時間攪拌した。反応後、反応液に水を加え酢酸エチル/トルエン (1/1) 混合溶媒で抽出した。この有機層を水、5%硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製することにより、2-(2-オキソ-5-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル)-N, N-ジプロピルアセトアミド (219 mg, 62%) を得た。
- 25

IR (cm^{-1}) : 1147、1485、1647、1772、1790

実施例 2

3- [2- (3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -イル) -2-オキシエチル]
]-5-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-2 (3H) -オン

5 参考例 5 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm^{-1}) : 1022、1387、1487、1643、1784

実施例 3

3- [2- (3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) -2-オキシエ
10 チル]-5-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-2 (3H) -オン

参考例 5 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm^{-1}) : 1251、1448、1481、1649、1778

実施例 4

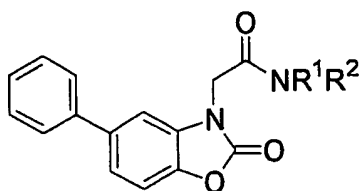
15 メチル 3- {メチル [(5-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)
) -イル] アセチル} アミノ} ベンゾエート

参考例 5 で合成した化合物 (1.08 mg, 4.00 mmol) のジクロロメタ
ン (15 mL) 懸濁溶液に 20-25°C でオキサリルクロライド (384 μL , 4
.40 mmol) を加えた後さらに N, N-ジメチルホルムアミドを 1 滴加え、1
20 時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、トルエンを加え再び減圧留去した。さ
らに真空ポンプにて十分溶媒を取り除いた後、テトラヒドロフラン (10 mL) を
加え酸クロライド溶液を調製した。メチル 3- (メチルアミノ) ベンゾエート (
793 mg, 4.80 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に調製し
た酸クロライド溶液を 20-25°C で滴下し、30 分攪拌した。反応後、水を加え
25 酢酸エチルで抽出した。この有機層を 1 N 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄してから
無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～1／1）で精製することにより、メチル 3- {メチル [(5-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル) アセチル] アミノ} ベンゾエート (1.37 g, 82%) を得た。

5 IR (cm⁻¹) : 1086、1242、1483、1672、1774

参考例5で合成した化合物から、実施例1または実施例4と同様の方法で、実施例5-25の化合物を得た。



実施例番号	R ¹	R ²	IR(cm ⁻¹)
5	Me	Ph	1120, 1385, 1485, 1662, 1778
6	Me		1039, 1383, 1485, 1674, 1782
7	Me		1022, 1248, 1508, 1670, 1770
8	Me		1020, 1250, 1481, 1672, 1770
9	Me		1090, 1250, 1483, 1670, 1768
10	Me		1020, 1250, 1383, 1483, 1664
11	Me		920, 1120, 1387, 1481, 1657
12	Me		1124, 1244, 1483, 1655, 1778
13	Me		1082, 1381, 1483, 1714, 1770
14	Me		1020, 1442, 1479, 1658, 1778
15	Me		1392, 1484, 1600, 1650, 1783
16	Me		925, 1486, 1521, 1646, 1785

実施例番号	R ¹	R ²	IR(cm ⁻¹)
17	Me	2-Py	1022、1252、1589、1670、1772
18	Me	3-Py	1097、1381、1485、1670、1780
19	Me	シクロヘキシル	1097、1238、1485、1643、1778
20	Me	Bn	1026、1483、1649、1749、1768
21	Et	Ph	1018、1257、1487、1664、1776
22	Et	3-Py	1020、1284、1653、1670、1792
23	Et	Bn	1247、1392、1483、1646、1768
24	Pr	-(CH ₂) ₂ -OMe	1252、1390、1483、1647、1782
25	i-Pr	Ph	1252、1481、1653、1670、1794

実施例 26

N-メチル-2-(5-ニトロ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド

参考例 6 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 1338、1485、1522、1664、1790

実施例 27

2-(5-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

参考例 4 で合成した化合物 (10.0 g, 36.8 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に 20-25℃ で N-メチルアニリン (4.78 mL, 44.1 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (9.07 g, 47.3 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (4.97 g, 36.8 mmol) を順次加え、16 時間攪拌した。反応後、水を加え酢酸エチル/トルエン (1/1) 混合溶媒で抽出した。この有機層を水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留

去して得られた残渣を2-プロパノールを用いて再結晶することにより2-(5-
ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メ
チル-N-フェニルアセトアミド(11.1g, 84%)を得た。

IR (cm^{-1}): 1120, 1377, 1483, 1666, 1772

5

実施例28

N-メチル-2-(2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)
)-N-フェニルアセトアミド

窒素気流下10%パラジウム炭素(3.00mg)のメタノール(1.0mL)
10 溶液中に実施例27で合成した化合物(36.6mg, 0.101mmol)のメ
タノール(3.0mL)溶液を加え、水素雰囲気下にて20-25℃で2時間攪拌
した。セライト濾過の後、減圧留去することでN-メチル-2-(2-オキソ-1
, 3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド(3
0.7mg, 100%)を得た。

15 IR (cm^{-1}): 1020, 1240, 1489, 1670, 1767

実施例29

N-メチル-2-(2-オキソ-5-ピリジン-3-イル-1, 3-ベンズオキサ
ゾール-3(2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド

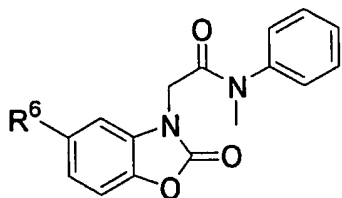
20 実施例27で合成した化合物(1.08g, 3.00mmol)、3-ピリジン
ほう酸(443mg, 3.60mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパ
ラジウム(104mg, 90.0 μ mol)の1, 4-ジオキサン(30mL)溶
液に炭酸カリウム(1.24g, 9.00mmol)の水溶液(6.0mL)を加
え、2時間還流下攪拌した。反応後、0℃にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液/酢
25 酸エチルの混合溶液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で
洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去して得

られた残渣を2-プロパノールを用いて再結晶することによりN-メチルー2-(2-オキソ-5-ピリジン-3-イル-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド(746mg, 69%)を得た。

IR (cm⁻¹) : 1022、1246、1483、1657、1780

5

実施例27で合成した化合物から、実施例29と同様の方法で、実施例30-37の化合物を得た。



実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
30		1020、1379、1483、1670、1778
31		1020、1387、1489、1670、1772
32		1016、1381、1489、1651、1788
33		1018、1157、1238、1666、1766
34		1232、1386、1490、1673、1762
35	2-Py	1080、1387、1587、1660、1786
36	4-Py	1016、1383、1485、1668、1780
37	3-チエニル	1022、1371、1490、1658、1774

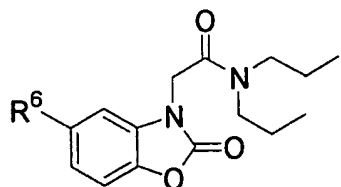
10 実施例38

2-[5-(4-アミノフェニル)-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル]-N-メチルーN-フェニルアセトアミド塩酸塩

実施例 33 で合成した化合物 (40.0 mg, 85.0 μmol) の 1, 4-ジオキサン (0.20 mL) 溶液に、4N 塩酸 / 1, 4-ジオキサン (0.15 mL) を加え、50°C で 2 時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、ジエチルエーテルで懸濁洗浄し、ろ取、乾燥し、2-[5-(4-アミノフェニル)-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセトアミド塩酸塩 (33.0 mg, 96%) を得た。

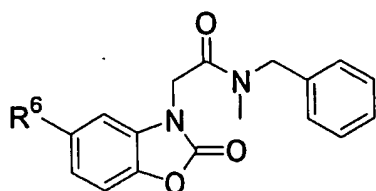
IR (cm^{-1}) : 1120、1243、1382、1483、1774

参考例 3 で合成した化合物から、参考例 4、実施例 1 および実施例 29 と同様の
10 方法で、実施例 39-41 の化合物を得た。



実施例番号	R ⁶	IR(cm^{-1})
39		1155, 1234, 1484, 1648, 1778
40		1018, 1234, 1488, 1608, 1770
41	3-チエニル	1018, 1147, 1234, 1646, 1770

参考例 3 で合成した化合物から、参考例 4、実施例 1 および実施例 29 と同様の
方法で、実施例 42-45 の化合物を得た。



実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
42		1160, 1240, 1484, 1646, 1785
43		1243, 1488, 1610, 1648, 1781
44	4-Py	1030, 1485, 1597, 1647, 1792
45	3-チエニル	1253, 1380, 1494, 1648, 1785

実施例 4 6

2- [5- (4-アミノフェニル) -2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル] -N-ベンジル-N-メチルアセトアミド塩酸塩

実施例 4 2 で合成した化合物から、実施例 3 8 と同様の方法で、2- [5- (4-アミノフェニル) -2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル] -N-ベンジル-N-メチルアセトアミド塩酸塩を得た。

IR (cm⁻¹) : 1024, 1251, 1484, 1652, 1770

10

実施例 4 7

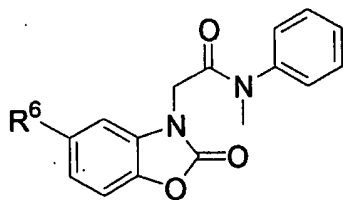
2- (5-アニリノ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル) -N-メチル-N-フェニルアセトアミド

トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (22.9 mg, 25.0 μmol)、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9'-ジメチルキサンテン (43.4 mg, 75.0 μmol) のトルエン (4.0 mL) 溶液を窒素置換後、30℃にて30分撹拌した。反応溶液を20-25℃に戻した後、実施例 2 7 で

15

- 合成した化合物 (181mg, 500 μmol)、炭酸セシウム (228mg, 700 μmol)、アニリン (68.3 μL , 750 μmol) を加え、窒素置換を行い5時間、還流下攪拌した。反応後、反応液を20–25℃まで冷却し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムにて抽出した。この有機層を飽和食塩水
- 5 で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製することにより、2-(5-アニリノ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド (88.0mg, 47%) を得た。
- 10 IR (cm^{-1}) : 1020、1387、1489、1595、1757

実施例27で合成した化合物から、実施例47と同様の方法で、実施例48および実施例49の化合物を得た。



実施例番号	R ⁶	IR(cm^{-1})
48		1227, 1392, 1495, 1655, 1768
49		1018, 1491, 1581, 1627, 1770

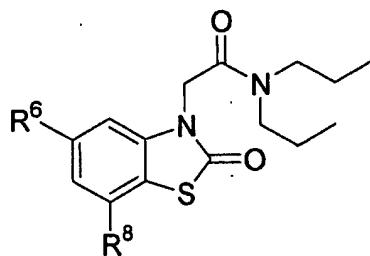
実施例50

N-メチル-2-(2-オキソ-5-フェノキシ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド

フェノール (188 mg, 2.00 mmol) のピリジン (2.0 mL) 溶液に
 実施例 27 で合成した化合物 (181 mg, 0.500 mmol)、炭酸カリウム
 (415 mg, 3.00 mmol)、酸化銅 (II) (199 mg, 2.50 mmol)
 1) を加え、窒素置換を行った後、11 時間還流下攪拌した。反応後、反応液を 2
 5 0-25℃まで冷却し、クロロホルムで希釈した後、濾過した後、濾液に水を加え
 、クロロホルムにて抽出した。この有機層を 2 N 塩酸水溶液で洗浄してから、無水
 硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製すること
 により、N-メチル-2-(2-オキソ-5-フェノキシ-1,3-ベンズオキサ
 10 ソール-3(2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド (100 mg, 53%)
 を得た。

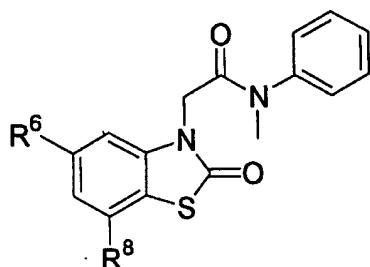
IR (cm⁻¹) : 1016, 1387, 1487, 1664, 1778

参考例 8 または参考例 9 で合成した化合物から、実施例 1 および実施例 29 と同
 15 様の方法で、実施例 51-54 の化合物を得た。



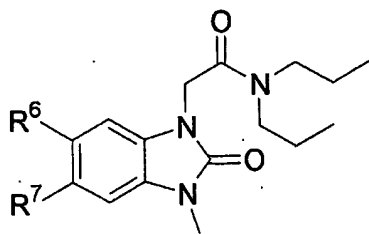
実施例番号	R ⁶	R ⁸	IR(cm ⁻¹)
51	Br	H	1234, 1325, 1471, 1643, 1695
52	H	Br	1145, 1236, 1456, 1641, 1695
53	Ph	H	1232, 1336, 1467, 1635, 1687
54	H	Ph	1144, 1236, 1470, 1643, 1680

参考例 8 または参考例 9 で合成した化合物から、実施例 1 および実施例 29 と同様の方法で、実施例 55 - 58 の化合物を得た。



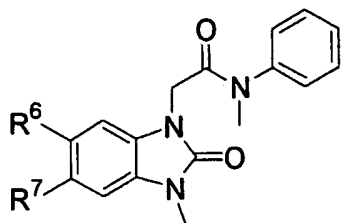
実施例番号	R ⁶	R ⁸	IR(cm ⁻¹)
55	Br	H	1331, 1470, 1583, 1660, 1684
56	H	Br	1313, 1465, 1589, 1662, 1684
57	Ph	H	1118, 1330, 1495, 1593, 1670
58	H	Ph	1322, 1429, 1495, 1593, 1664

5 参考例 10 または参考例 11 で合成した化合物から、実施例 1 および実施例 29 と同様の反応を行い、実施例 59 および実施例 60 の化合物を得た。



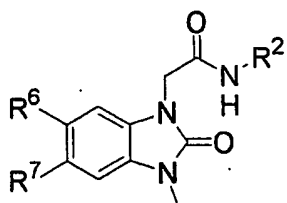
実施例番号	R ⁶	R ⁷	IR(cm ⁻¹)
59	H	Ph	1232, 1396, 1449, 1653, 1712
60	Ph	H	1230, 1406, 1440, 1647, 1712

参考例 10 または参考例 11 で合成した化合物から、実施例 1 および、実施例 29 または実施例 47 と同様の方法で、実施例 61 - 66 の化合物を得た。



実施例番号	R ⁶	R ⁷	IR(cm ⁻¹)
61	H	Ph	1389, 1435, 1489, 1672, 1716
62	Ph	H	1389, 1441, 1495, 1670, 1695
63	H	3-Py	1290, 1392, 1490, 1670, 1720
64	3-Py	H	1118, 1425, 1493, 1659, 1697
65	H		1389, 1497, 1579, 1655, 1713
66		H	1313, 1390, 1504, 1662, 1695

参考例 10 または参考例 11 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4、および実施例 29 と同様の方法で、実施例 67-69 の化合物を得た。



実施例番号	R ²	R ⁶	R ⁷	IR(cm ⁻¹)
67		H	Ph	1249, 1444, 1529, 1651, 1724
68		Ph	H	1168, 1259, 1439, 1649, 1716
69		Ph	H	1238, 1438, 1662, 1691, 1710

1- (2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル) -8-フェニル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-2 (1H) -オン

参考例 18 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 1011, 1228, 1498, 1643, 1697

5

実施例 7 1

1- [2- (3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -イル) -2-オキソエチル] -8-フェニル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-2 (1H) -オン

10 参考例 18 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 1105, 1230, 1435, 1641, 1720

実施例 7 2

1- [2- (3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) -2-オキソエチル] -8-フェニル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-2 (1H) -オン

参考例 18 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 1412, 1464, 1491, 1654, 1704

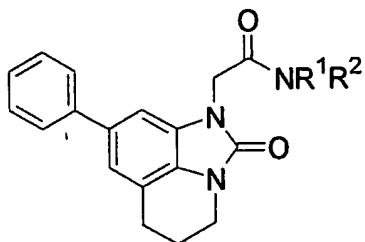
20 参考例 7 3

1- [2- (2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンズオキサジン-4-イル) -2-オキソエチル] -8-フェニル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-2 (1H) -オン

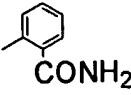
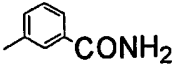
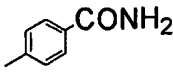
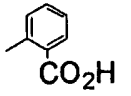
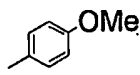
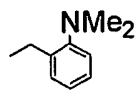
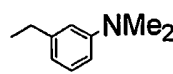
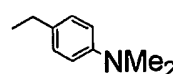
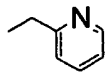
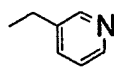
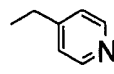
参考例 18 で合成した化合物から実施例 4 と同様の方法で合成した。


25 IR (cm⁻¹) : 1257, 1394, 1429, 1490, 1670

参考例 18 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実施例 74-109 の化合物を得た。



実施例番号	R ¹	R ²	IR(cm ⁻¹)
74	H	Ph	1196, 1238, 1497, 1558, 1687
75	H		972, 1230, 1423, 1662, 1713
76	Me	Ph	1122, 1230, 1423, 1666, 1713
77	Me		970, 1284, 1489, 1674, 1693
78	Me		1120, 1238, 1425, 1662, 1691
79	Me		1018, 1280, 1492, 1591, 1674
80	Me		1012, 1284, 1425, 1670, 1695
81	Me		1103, 1491, 1660, 1676, 1705
82	Me		1065, 1234, 1488, 1653, 1691
83	Me		970, 1016, 1421, 1674, 1693
84	Me		1290, 1421, 1493, 1676, 1705
85	Me		972, 1103, 1423, 1662, 1705
86	Me		974, 1275, 1425, 1659, 1701

実施例番号	R ¹	R ²	IR(cm ⁻¹)
87	Me		1234, 1383, 1425, 1491, 1662
88	Me		1107, 1383, 1645, 1674, 1697
89	Me		1387, 1429, 1492, 1666, 1700
90	Me		1132, 1232, 1383, 1491, 1699
91	Me		972, 1228, 1491, 1655, 1695
92	Me		1105, 1236, 1490, 1646, 1700
93	Me		1427, 1494, 1604, 1654, 1691
94	Me		1429, 1496, 1521, 1658, 1712
95	Me	2-Py	974, 1134, 1313, 1660, 1697
96	Me	3-Py	972, 1232, 1423, 1666, 1709
97	Me	4-Py	970, 1238, 1429, 1587, 1672
98	Me		1101, 1238, 1423, 1650, 1697
99	Me		1236, 1419, 1496, 1643, 1704
100	Me		1288, 1415, 1496, 1652, 1708

実施例番号	R ¹	R ²	IR(cm ⁻¹)
101	Me	Bn	1124, 1236, 1493, 1653, 1693
102	Me	シクロヘキシル	1146, 1230, 1495, 1643, 1716
103	Me		1084, 1230, 1495, 1649, 1713
104	Et	Ph	1132, 1230, 1423, 1664, 1713
105	Et	Bn	975, 1261, 1425, 1652, 1704
106	Et	3-Py	1136, 1281, 1425, 1670, 1713
107	Pr	Pr	1101, 1230, 1495, 1649, 1705
108	Pr	-(CH ₂) ₂ -OMe	1446, 1494, 1649, 1689, 1706
109	i-Pr	Ph	1117, 1298, 1425, 1659, 1689

実施例 110

2-(8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-1(2H)-イル)-N, N-ジプロピルアセトアミド

参考例 17 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 978, 1232, 1409, 1641, 1707

実施例 111

2-(8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

参考例 17 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 970, 1103, 1504, 1662, 1705

15 実施例 112

N-ベンジル-2-(8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダ

ゾ [4, 5, 1-ij] キノリン-1 (2H) -イル) -N-メチルアセトアミド

参考例 17 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 1016, 1232, 1408, 1655, 1695

5 実施例 113

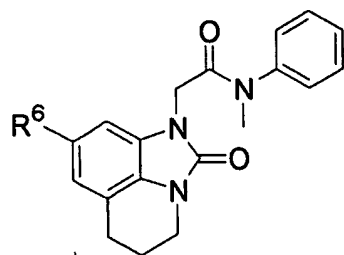
N-メチル-2-(2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij] キノリン-1 (2H) -イル) -N-フェニルアセトアミド

実施例 111 で合成した化合物から実施例 28 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 970, 1099, 1421, 1660, 1699

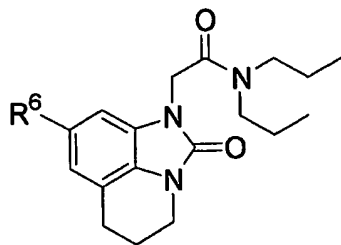
10

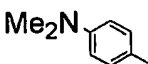
実施例 111 で合成した化合物から、実施例 29 と同様の方法で、実施例 114-122 の化合物を得た。



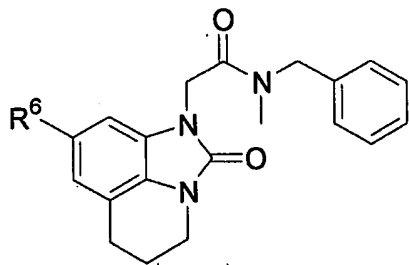
実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
114		972, 1236, 1491, 1660, 1705
115		1034, 1242, 1425, 1487, 1668
116		1072, 1117, 1329, 1660, 1716
117		974, 1065, 1323, 1660, 1709
118		1124, 1419, 1504, 1670, 1689
119	2-Py	1126, 1230, 1425, 1666, 1705
120	3-Py	974, 1421, 1491, 1659, 1691
121	4-Py	974, 1234, 1497, 1662, 1709
122	3-チエニル	971, 1427, 1494, 1662, 1704

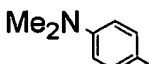
参考例 16 で合成した化合物から、参考例 4、実施例 1 または実施例 4、および実施例 29 と同様の方法で、実施例 123 - 127 の化合物を得た。



実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
123	2-Py	974, 1228, 1437, 1643, 1701
124	3-Py	1147, 1228, 1414, 1643, 1691
125	4-Py	1147, 1230, 1412, 1647, 1705
126		1230, 1504, 1608, 1652, 1700
127	3-チエニル	1145, 1230, 1508, 1652, 1704

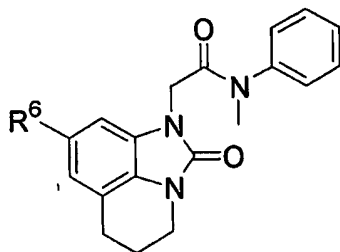
参考例 16 で合成した化合物から、参考例 4、実施例 1 または実施例 4、および実施例 29 と同様の方法で、実施例 128 - 132 の化合物を得た。






実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
128	2-Py	1113, 1230, 1466, 1643, 1713
129	3-Py	1111, 1240, 1433, 1651, 1682
130	4-Py	991, 1105, 1497, 1647, 1716
131		1118, 1427, 1506, 1662, 1691
132	3-チエニル	1097, 1409, 1508, 1654, 1700

実施例 111 で合成した化合物から、実施例 47 と同様の方法で、実施例 133

— 135 の化合物を得た。



実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
133	 H N	974, 1124, 1493, 1668, 1691
134	 H N	1122, 1327, 1429, 1581, 1647
135	 Me N	1122, 1423, 1486, 1656, 1712

実施例 136

- 5 N-メチル-2-(2-オキソ-8-フェノキシ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-1(2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド

実施例 111 で合成した化合物から実施例 50 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 957、1124、1209、1423、1674

10

実施例 137

- 2-(8-プロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルプロパンアミド

- 15 参考例 20 で合成した化合物から実施例 4 と同様の方法で合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.52 (d, 3H, J=7.1Hz), 2.02

(quintet, 2H, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.78 (t, 2H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.25 (s, 3H), 3.59–3.53 (m, 1H), 3.70–3.64 (m, 1H), 5.23 (q, 1H, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.00–6.97 (m, 3H), 7.24 (d, 1H, $J=1.1\text{ Hz}$), 7.37–7.33 (m, 3H),

実施例 138

2-(8-ブromo-2-oxo-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル)-2,2-ジフルオロ-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

参考例 15 および参考例 34 で合成した化合物から、参考例 3 と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.24 (d, 2H, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.05 (quintet, 2H, $J=5.8\text{ Hz}$), 2.75 (t, 2H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.40 (s, 3H), 3.77 (t, 2H, $J=5.8\text{ Hz}$), 7.00 (s, 2H), 7.10 (t, 1H, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.19 (t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.24 (d, 2H, $J=7.7\text{ Hz}$).

実施例 139

2-[8-ブromo-4-(ヒドロキシメチル)-2-oxo-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

参考例 21 で合成した化合物 (43.5 mg, 154 μmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液に、20–25°C にて炭酸カリウム (31.9 mg, 230 μmol)、参考例 33 で合成した化合物 (45.6 mg, 200 μmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液を加え、50

℃にて1.5時間攪拌した。反応後、水を加え酢酸エチル／トルエン（1／1）にて抽出した。この有機層を水、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝30／1）で精製することにより、2-
 5 [8-プロモ-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセトアミド（22.7mg, 34%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.93-1.85 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.
 10 .95-3.79 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.97 (dd, 1H, $J=9.9\text{ Hz}$, 3.6 Hz), 6.87 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, $J=1.4\text{ Hz}$), 7.34 (d, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.43 (t, 1H, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.51 (t, 2H, $J=7.8\text{ Hz}$).

15

実施例14.0

2-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-8-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

20 実施例139で合成した化合物とから実施例29と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.97-1.89 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.
 99-3.84 (m, 2H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.23 (dd, 1H, $J=10.1\text{ Hz}$, 3.4 Hz), 6.91 (s,
 25 , 1H), 7.09 (d, 1H, $J=1.0\text{ Hz}$), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.43 (t, 3H, $J=4.1\text{ Hz}$), 7.54-7.48 (m, 4H)

実施例 141

8-プロモ-N, 1-ジメチル-2-オキソ-N-フェニル-1, 2, 5, 6-テ
 5 トラヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-4-カルボキシアミ
 ド

参考例 23 で合成した化合物から実施例 4 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.53-7.49 (m, 4H), 1.90-1.
 81 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.70 (dt, 1H, J
 10 =16.4 Hz, 4.2 Hz), 3.01-2.93 (m, 1H), 4.87 (d
 d, 1H, J=5.4 Hz, 3.3 Hz), 6.95 (s, 1H), 7.00 (s
 , 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 4H).

実施例 142

15 N, 1-ジメチル-2-オキソ-N-フェニル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-
 4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-4-カルボキシアミド

実施例 141 で合成した化合物から実施例 28 と同様の方法により得た。

IR (cm^{-1}) : 1005, 1119, 1342, 1659, 1693

20 実施例 143

tert-ブチル (1-{2-[メチル(フェニル)アミノ]-2-オキソエチ
 ル} 2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-
 i j] キノリン-5-イル) カルバメート

参考例 25 で合成した化合物を原料とし実施例 27 と同様の方法で合成した。

25 IR (cm^{-1}) : 1166, 1284, 1425, 1496, 1689

実施例 144

2- [5- (ジエチルアミノ) -2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ
[4, 5, 1-i j] キノリン-1 (2H) -イル] -N-メチル-N-フェニル
アセトアミド

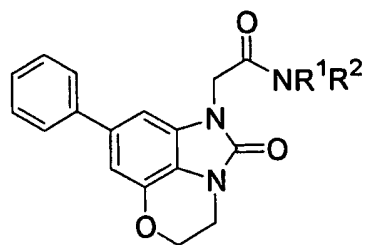
- 5 実施例 143 で合成した化合物 (145 mg, 0.330 mmol) の 1, 4-
ジオキサン (0.50 mL) 溶液に、4N 塩酸 / 1, 4-ジオキサン (0.45 mL)
を加え、50℃で 2.5 時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、ジエチル
エーテルで懸濁洗浄し、ろ取、乾燥し、2- (5-アミノ-2-オキソ-5, 6-
ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-1 (2H) -イル) -
10 N-メチル-N-フェニルアセトアミド塩酸塩 (91.0 mg, 73%) を得た。

- 続いて、得られた化合物 (30.0 mg, 80.0 μ mol) のメタノール (0.
30 mL) 溶液に、アセトアルデヒド (約 50 μ L)、シアノ水素化ホウ素ナト
リウム (10.0 mg, 160 μ mol) を加え、20-25℃で 4 時間攪拌した
。10% 炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水
15 で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧留去し、2- [5-
(ジエチルアミノ) -2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5,
1-i j] キノリン-1 (2H) -イル] -N-メチル-N-フェニルアセトア
ミド (28.0 mg, 9.1%) を得た。

IR (cm^{-1}) : 1390、1425、1496、1654、1708

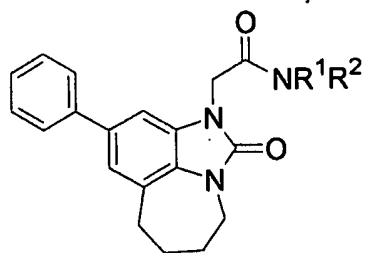
20

参考例 30 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実
施例 145-147 の化合物を得た。



実施例番号	R ¹	R ²	IR(cm ⁻¹)
145	Me	Ph	966, 1284, 1495, 1662, 1718
146	Me	Bn	966, 1007, 1194, 1653, 1728
147	Pr	Pr	1147, 1194, 1410, 1624, 1718

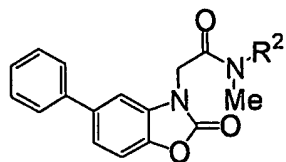
参考例 3 2 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実施例 1 4 8 - 1 5 0 の化合物を得た。



実施例番号	R ¹	R ²	IR(cm ⁻¹)
148	Me	Ph	1122, 1265, 1425, 1660, 1705
149	Me	Bn	1119, 1352, 1483, 1655, 1705
150	Pr	Pr	1147, 1232, 1487, 1651, 1713

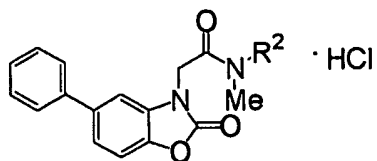
5

参考例 5 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実施例 1 5 1 - 1 5 8 の化合物を得た。



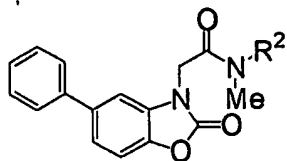
実施例番号	R ²	IR(cm ⁻¹)
151		694, 756, 1483, 1662, 1778
152		698, 756, 1481, 1670, 1772
153		692, 758, 1483, 1676, 1778
154		692, 756, 1481, 1666, 1778
155		692, 756, 1113, 1666, 1772
156		692, 758, 1481, 1649, 1786
157		690, 758, 1483, 1645, 1787
158		687, 756, 1383, 1674, 1767

参考例 5 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実施例 159-160 の化合物を得た。



実施例番号	R^2	IR(cm^{-1})
159		692, 766, 1483, 1662, 1768
160		694, 760, 1483, 1664, 1770

参考例 5 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実施例 161 - 168 の化合物を得た。



実施例番号	R ²	IR(cm ⁻¹)
161		692, 758, 1483, 1659, 1767
162		692, 760, 1250, 1633, 1780
163		692, 758, 1383, 1630, 1780
164		696, 758, 1483, 1651, 1774
165		696, 758, 1483, 1651, 1765
166		692, 758, 1649, 1664, 1786
167		692, 756, 1657, 1672, 1765
168		760, 1381, 1485, 1624, 1776

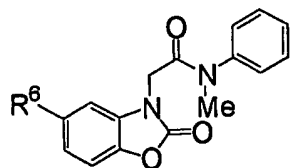
実施例 169

N-(ヒドロキシエチル)-2-(2-オキソ-5-フェニル-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル)-*N*-フェニルアセトアミド

参考例5で合成した化合物から、実施例1と同様の方法で合成した。

5 IR (cm⁻¹) : 696、1022、1387、1674、1780

実施例27で合成した化合物から、実施例29と同様の方法で、実施例170-175の化合物を得た。



実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
170		704、808、1493、1676、1778
171		700、818、1493、1657、1780
172		696、814、1481、1676、1782
173		696、820、1489、1676、1780
174		692、1151、1489、1662、1774
175		660、1151、1306、1668、1770

実施例 176

N-メチル-2-[2-オキソ-5-(1,3-チアゾール-5-イル)-1,3-

ーベンズオキサゾールー3 (2*H*) -イル] -*N*-フェニルアセトアミド

実施例27で合成した化合物 (50.0mg, 138 μ mol)、5-(トリブチルスタニル)-1,3-チアゾール (62.2mg, 166 μ mol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (8.00mg, 6.92 μ mol) のトルエン (2.0mL) 溶液を2時間還流下撹拌した。反応後、0℃にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液/酢酸エチルの混合溶液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/11) で精製することにより、*N*-メチル-2-[2-オキソ-5-(1,3-チアゾール-5-イル)-1,3-ベンズオキサゾール-3 (2*H*) -イル] -*N*-フェニルアセトアミド (22.7mg, 45%) を得た。

IR (cm⁻¹) : 696、1240、1377、1660、1774

15 実施例177

N-メチル-2-[2-オキソ-5-(フェニルスルホニル)-1,3-ベンズオキサゾール-3 (2*H*) -イル] -*N*-フェニルアセトアミド

実施例27で合成した化合物 (361mg, 1.00mmol) のジメチルホルムアミド (3.0mL) 溶液にベンゼンスルフィン酸・ナトリウム塩 (263mg, 1.00mmol)、よう化銅 (286mg, 1.50mmol) を室温にて加え、110~120℃にて18時間撹拌した。反応後、反応液を室温まで冷却し、水中に注ぎ、酢酸エチル/トルエン (1/1) にて抽出した。この有機層を水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧留去し、粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製することにより *N*-メチル-2-[2-オキソ-5-(フェニルスルホニル)-1,3-ベンズオキサゾール-3 (2*H*) -イル] -*N*-フェニルアセトアミド

ミド (13.0 mg、3%) を得た。

IR (cm^{-1}) : 621、727、1306、1680、1792

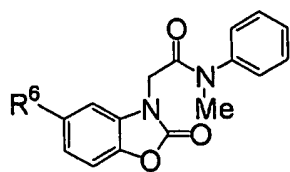
実施例 178

- 5 2-[5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-オキソ-1,3-ベンズ
オキサゾール-3(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

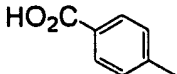
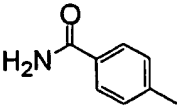
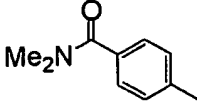
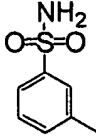
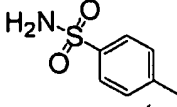
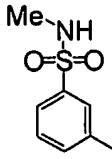
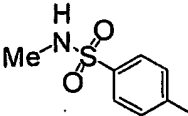
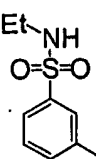
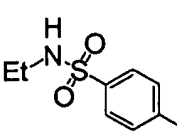
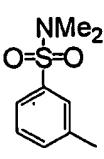
参考例 36 で合成した化合物 (50.0 mg, 122 μmol)、1-ブromo-
4-(ジフルオロメトキシ)ベンゼン (20.1 μL , 147 μmol)、テトラ
キストリフェニルホスフィンパラジウム (7.08 mg, 6.12 μmol) の 1
10 , 4-ジオキサン (2.0 mL) 溶液に炭酸カリウム (50.8 mg, 367 μmol) の水溶液 (0.40 mL) を加え、2 時間還流下攪拌した。反応後、0℃に
て水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから
、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧留去し、粗精製
物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて精製す
15 ることにより 2-[5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-オキソ-
1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセ
トアミド (21.1 mg、41%) を得た。

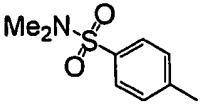
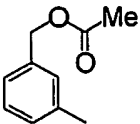
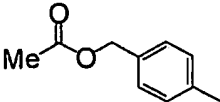
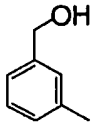
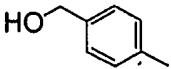
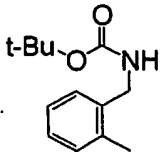
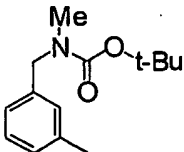
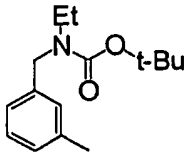
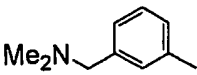
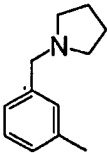
IR (cm^{-1}) : 696、1111、1495、1674、1774

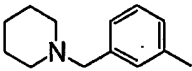
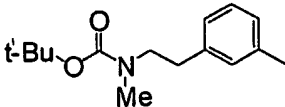
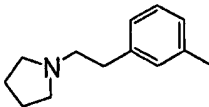
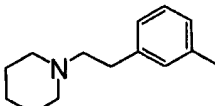
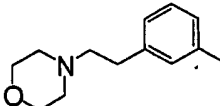
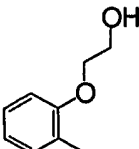
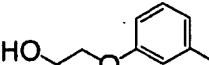
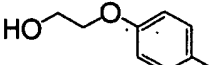
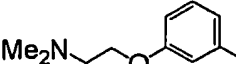
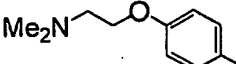
- 20 参考例 36 で合成した化合物から、実施例 178 と同様の方法で、実施例 179
-290 の化合物を得た。

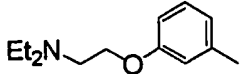
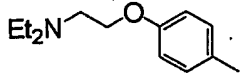
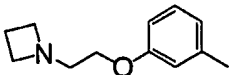
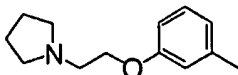
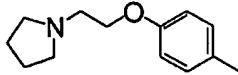
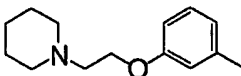
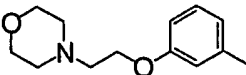
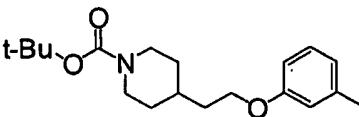
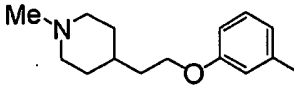
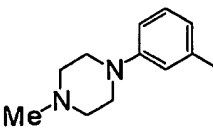


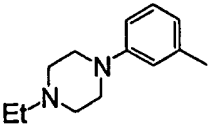
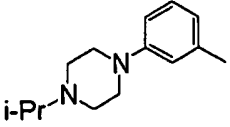
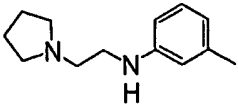
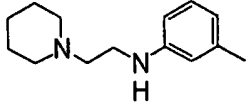
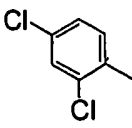
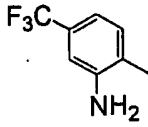
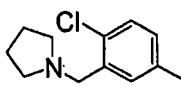
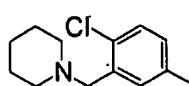
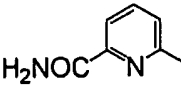
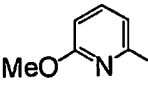
実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
179		694, 740, 1385, 1664, 1765
180		692, 764, 1493, 1664, 1778
181		700, 746, 1483, 1666, 1775
182		690, 781, 1020, 1660, 1782
183		694, 1254, 1670, 1757, 3304
184		700, 1113, 1595, 1767, 3369
185		698, 1227, 1493, 1670, 3296
186		661, 1163, 1238, 1680, 1772
187		708, 822, 1254, 1674, 1778
188		694, 1151, 1660, 1705, 1782
189		694, 769, 1099, 1666, 1778
190		694, 1385, 1483, 1660, 1778

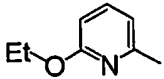
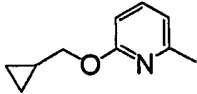
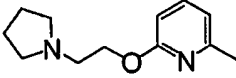
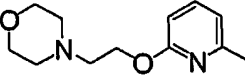
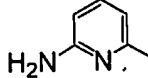
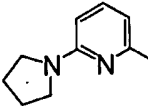
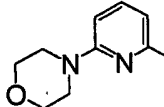
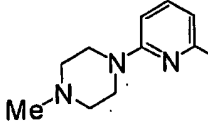
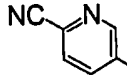
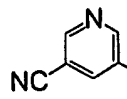
実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
191		769、1105、1236、1711、1782
192		706、1489、1657、1678、1770
193		766、1387、1487、1659、1786
194		690、1169、1385、1657、1763
195		815、1165、1325、1655、1782
196		696、1325、1479、1657、1751
197		692、1163、1319、1655、1778
198		700、1153、1335、1659、1768
199		663、1313、1487、1659、1784
200		715、1167、1336、1660、1782

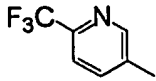
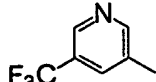
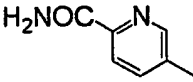
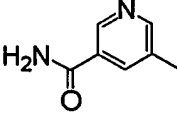
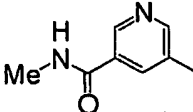
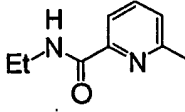
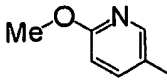
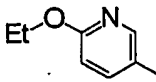
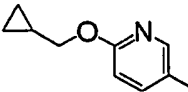
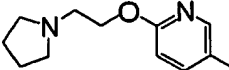
実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
201		696, 1163, 1331, 1672, 1782
202		692, 741, 1236, 1660, 1774
203		694, 810, 1252, 1676, 1716
204		700, 1387, 1487, 1659, 1763
205		694, 798, 1490, 1668, 1784
206		702, 1244, 1485, 1662, 1772
207		748, 1144, 1481, 1666, 1778
208		752, 1144, 1481, 1674, 1776
209		692, 789, 1487, 1662, 1778
210		692, 787, 1487, 1655, 1786

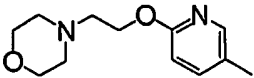
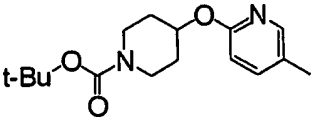
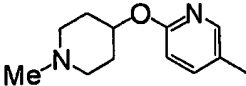
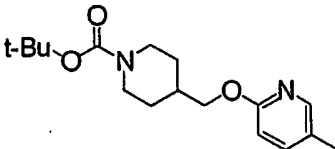
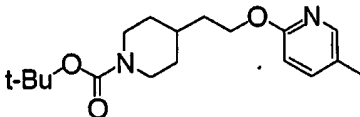
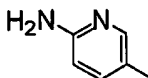
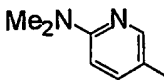
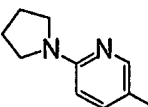
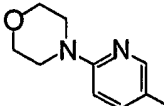
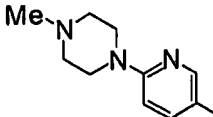
実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
211		694, 1020, 1383, 1662, 1774
212		702, 1165, 1485, 1670, 1780
213		692, 1383, 1485, 1662, 1778
214		692, 1117, 1485, 1664, 1778
215		694, 1115, 1481, 1670, 1774
216		694, 1244, 1485, 1653, 1780
217		700, 1246, 1485, 1662, 1782
218		702, 1043, 1240, 1674, 1774
219		692, 786, 1487, 1660, 1774
220		692, 804, 1489, 1670, 1772

実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
221		696, 1242, 1483, 1672, 1774
222		692, 1234, 1489, 1672, 1774
223		746, 1242, 1483, 1670, 1774
224		694, 1018, 1483, 1670, 1774
225		692, 1236, 1489, 1672, 1774
226		700, 1126, 1600, 1651, 1784
227		696, 1115, 1483, 1670, 1774
228		698, 1167, 1242, 1670, 1776
229		694, 1020, 1485, 1664, 1778
230		694, 1242, 1489, 1660, 1774

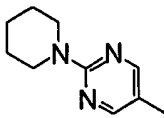
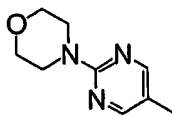



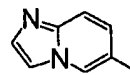
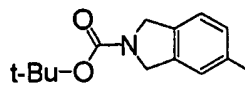
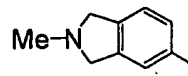
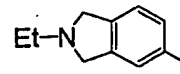
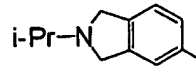
実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
231		694, 1383, 1489, 1659, 1784
232		696, 1244, 1385, 1659, 1784
233		696, 1485, 1599, 1670, 1772
234		694, 746, 1485, 1670, 1772
235		698, 810, 1475, 1670, 1774
236		696, 808, 1113, 1664, 1790
237		694, 1020, 1383, 1668, 1774
238		694, 748, 1246, 1670, 1776
239		872, 1120, 1389, 1651, 1778
240		793, 1252, 1458, 1668, 1778

実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
241		791, 1246, 1437, 1659, 1774
242		793, 1250, 1443, 1668, 1776
243		795, 1254, 1443, 1670, 1778
244		796, 1254, 1443, 1668, 1778
245		698, 796, 1462, 1662, 1782
246		779, 1387, 1456, 1664, 1774
247		696, 1246, 1441, 1668, 1774
248		789, 1254, 1444, 1674, 1755
249		696, 829, 1477, 1659, 1780
250		688, 1022, 1246, 1657, 1778

実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
251		704, 822, 1088, 1653, 1776
252		700, 1020, 1132, 1655, 1784
253		708, 822, 1655, 1689, 1786
254		696, 1387, 1662, 1753, 3203
255		704, 1383, 1498, 1662, 1788
256		700, 1022, 1497, 1659, 1780
257		692, 1281, 1485, 1664, 1774
258		694, 1284, 1479, 1662, 1759
259		692, 1282, 1483, 1662, 1778
260		746, 1281, 1481, 1670, 1774

実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
261		820, 1290, 1485, 1655, 1776
262		694, 1022, 1277, 1672, 1780
263		694, 1041, 1279, 1479, 1772
264		694, 1018, 1483, 1670, 1778
265		694, 1165, 1483, 1670, 1778
266		694, 808, 1487, 1653, 1765
267		696, 804, 1489, 1603, 1774
268		812, 1493, 1595, 1672, 1767
269		806, 1117, 1487, 1670, 1778
270		744, 1235, 1485, 1670, 1778

実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
271		706, 1020, 1639, 1682, 1786
272		694, 806, 1250, 1670, 1778
273		694, 1014, 1250, 1670, 1780
274		694, 1115, 1250, 1668, 1778
275		696, 704, 1389, 1674, 1786
276		694, 1024, 1479, 1655, 1778
277		692, 1117, 1606, 1759, 3244
278		696, 1383, 1408, 169, 1788
279		696, 1020, 1527, 1601, 1778
280		696, 1246, 1527, 1597, 1765

実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
281		698, 804, 1242, 1597, 1765
282		700, 1240, 1473, 1676, 1782
283		696, 1014, 1495, 1664, 1774
284		696, 793, 1383, 1659, 1782
285		696, 1014, 1381, 1662, 1774
286		690, 806, 1491, 1653, 1761
287		698, 1101, 1398, 1686, 1772
288		806, 1016, 1381, 1659, 1784
289		806, 1385, 1487, 1657, 1784
290		750, 1385, 1485, 1674, 1776

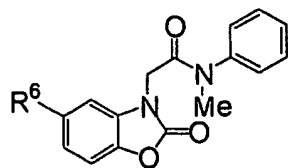
実施例 291

N-メチル-2-[2-オキソ-5-[5-トリフルオロメチル]ピリジン-2-イル]-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-フェニルアセト

アミド

- 酢酸パラジウム (1. 10 mg, 4. 90 μmol)、2-ジシクロヘキシルホ
スフィノー-2- N -(N -ジメチルアミノ)ビフェニル (3. 86 mg, 9. 8
0 μmol) のテトラヒドロフラン (1. 5 mL) 溶液を 20-25 $^{\circ}\text{C}$ にて 10 分
5 攪拌後、参考例 36 で合成した化合物 (100 mg, 245 μmol)、2-クロ
ロ-5-トリフルオロメチルピリジン (53. 4 mg, 294 μmol)、フッ化
セシウム (112 mg, 735 μmol) を加え、10 時間還流下攪拌した。反応
後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出後、無
水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧留去し、残渣にメタ
10 ノールを加え、結晶を濾取し N -メチル-2-[2-オキソ-5-[5-トリフル
オロメチル]ピリジン-2-イル]-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2*H*)-
イル]- N -フェニルアセトアミド (38. 3 mg, 37%) を得た。
IR (cm^{-1}): 696、1122、1319、1672、1780

- 15 参考例 36 で合成した化合物から、実施例 291 と同様の方法で、実施例 292
-294 の化合物を得た。



実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
292		694, 1109, 1309, 1670, 1776
293		694, 1109, 1311, 1674, 1778
294		704, 814, 1468, 1653, 1782

実施例 295

5 [3-(3-{2-[メチル(フェニル)アミノ]-2-オキシエチル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェノキシ]酢酸

参考例 36 で得られた化合物から実施例 178 と同様の方法で合成した tert-ブチル [3-(3-{2-[メチル(フェニル)アミノ]-2-オキシエチル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェノキシ]アセテートに対し、参考例 4 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm⁻¹) : 696, 1022, 1365, 1660, 1763

実施例 296

15 [4-(3-{2-[メチル(フェニル)アミノ]-2-オキシエチル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェノキシ]酢酸

参考例 36 で得られた化合物から実施例 178 と同様の方法で合成した *tert*-ブチル [4-(3-{2-[メチル(フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェノキシ]アセテートに対し、参考例 4 と同様の操作を行い合成した。

5 I-R (cm^{-1}) : 825、1086、1198、1489、1759

実施例 297

2-[5-[3-(アミノエチル)フェニル]-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-メチル-*N*-フェニルアセトアミド塩酸塩

10 参考例 36 で得た化合物から実施例 178 と同様の方法で合成した *tert*-ブチル [3-(3-{2-[メチル(フェニル)アミノ]-2-オキソエトキシ]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)ベンジル]カーバメートに対し、実施例 38 と同様の操作を行い合成した。

I-R (cm^{-1}) : 694、1387、1487、1643、1768

15

実施例 298

N-メチル-2-[2-オキソ-5-(3-ピペラジン-1-イルフェニル)-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-フェニルアセトアミド二塩酸塩

20 参考例 36 で得た化合物から実施例 178 と同様の方法で合成した *tert*-ブチル 4-[3-(3-{2-[メチル(フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレートに対し、実施例 38 と同様の操作を行い合成した。

25 I-R (cm^{-1}) : 690、1242、1493、1641、1784

実施例 299

N-メチル-2-[2-オキソ-5-[3-(2-ピペリジン-4-イルエトキシ)フェニル]-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-フェニルアセトアミド塩酸塩

- 5 実施例 228 で得た化合物から、実施例 38 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 694、1022、1379、1662、1778

実施例 300

N-メチル-2-[2-オキソ-5-[6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル]-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-フェニルアセトアミド塩酸塩

実施例 262 で得た化合物から、実施例 38 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 694、1126、1248、1653、1776

15 実施例 301

N-メチル-2-[2-オキソ-5-[6-(ピペリジン-4-イルメトキシ)ピリジン-3-イル]-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-フェニルアセトアミド塩酸塩

実施例 264 で得た化合物から、実施例 38 と同様の方法で合成した。

20 IR (cm⁻¹) : 694、1244、1651、1763、3365

実施例 302

N-メチル-2-[2-オキソ-5-[6-(ピペリジン-4-イルエトキシ)ピリジン-3-イル]-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-フェニルアセトアミド塩酸塩

25 実施例 265 で得た化合物から、実施例 38 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 617、1248、1645、1782、3358

実施例303

2-[5-(2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-5-イル)-2-オキソ
5 -1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-メチル-*N*-フェニル
アセトアミド塩酸塩

実施例287で得た化合物から、実施例38と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 818、1385、1489、1659、1782

10 実施例304

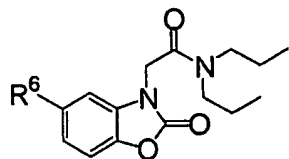
2-(5-ブromo-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル
) -*N*, *N*-ジイソプロピルアセトアミド

参考例4で得た化合物から、実施例1と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 798、1020、1489、1650、1782

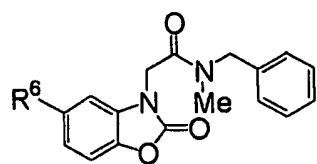
15

参考例35で合成した化合物から、実施例178、参考例4および実施例1と同様の方法で、実施例305-308の化合物を得た。



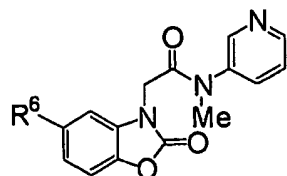
実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
305		702, 775, 1020, 1643, 1784
306		704, 1020, 1643, 1733, 1778
307		611, 791, 1252, 1641, 1770
308		683, 696, 1248, 1647, 1778

参考例 3.5 で合成した化合物から、実施例 178、参考例 4 および実施例 1 と同様の方法で、実施例 309 - 312 の化合物を得た。



実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
309		698, 798, 1651, 1726, 1782
310		696, 800, 1240, 1649, 1784
311		787, 1012, 1487, 1651, 1780
312		683, 804, 1489, 1649, 1784

参考例 3.5 で合成した化合物から、実施例 178、参考例 4 および実施例 1 と同様の方法で、実施例 313 - 315 の化合物を得た。



実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
313		717, 806, 1111, 1678, 1770
314		714, 1140, 1178, 1668, 1790
315		665, 804, 1491, 1674, 1770

実施例 3 1 6

N-[2-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-*N*-メチル-2-[2-オキソ
 5 -5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-ベンズオキサゾール-
 3(2*H*)-イル]アセトアミド

参考例 3 で得た化合物から、実施例 2 9、参考例 4 および実施例 1 と同様の方法
 で合成した。

IR (cm⁻¹) : 692、808、1491、1662、1774

10

実施例 3 1 7

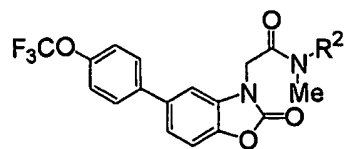
N-エチル-2-[2-オキソ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-
 1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-ピリジン-3-イルアセ
 トアミド

15 参考例 3 で得た化合物から、参考例 4、実施例 1 および実施例 2 9 と同様の方法

で合成した。

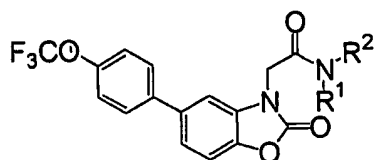
IR (cm⁻¹) : 717、827、1068、1327、1670

参考例3で合成した化合物から、実施例29、参考例4および実施例1または実
5 施例4と同様の方法で、実施例318-328の化合物を得た。



実施例番号	R ²	IR(cm ⁻¹)
318		804, 1207, 1248, 1651, 1770
319		692, 1207, 1489, 1659, 1774
320		692, 1205, 1250, 1659, 1774
321		692, 1157, 1250, 1662, 1778
322		692, 1158, 1250, 1659, 1776
323		806, 1119, 1207, 1659, 1778
324		692, 804, 1248, 1662, 1774
325		750, 1205, 1493, 1659, 1787
326		787, 1151, 1254, 1668, 1761
327		712, 802, 1207, 1248, 1666
328		804, 1248, 1460, 1676, 1770

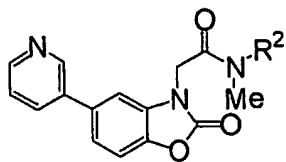
参考例 3 で合成した化合物から、実施例 29、参考例 4 および実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実施例 329-330 の化合物を得た。



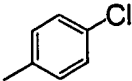
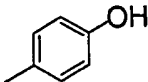
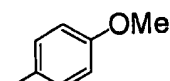
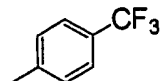
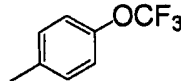
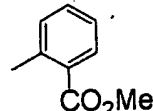
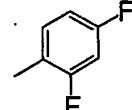
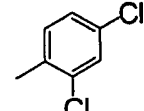
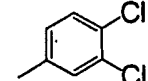
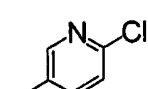
実施例番号	R ¹	R ²	IR(cm ⁻¹)
329			804, 1248, 1489, 1670, 1778
330	Et		698, 1140, 1241, 1670, 1780

5

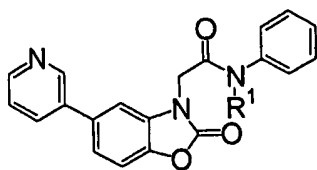
参考例 3 で合成した化合物から、実施例 29、参考例 4 および実施例 1 と同様の方法で、実施例 331-344 の化合物を得た。



実施例番号	R ²	IR(cm ⁻¹)
331		762, 1022, 1483, 1670, 1765
332		802, 1248, 1510, 1660, 1776
333		688, 798, 1479, 1664, 1776
334		702, 795, 1477, 1666, 1792

実施例番号	R ²	IR(cm ⁻¹)
335		712, 804, 1481, 1660, 1776
336		692, 804, 1244, 1649, 1767
337		690, 1022, 1248, 1655, 1772
338		696, 1120, 1323, 1674, 1768
339		690, 806, 1153, 1655, 1759
340		700, 796, 1674, 1711, 1772
341		795, 1024, 1510, 1662, 1768
342		806, 1020, 1479, 1670, 1772
343		808, 1120, 1471, 1655, 1761
344		798, 1103, 1458, 1668, 1768

参考例 3 で合成した化合物から、実施例 29、参考例 4 および実施例 1 と同様の方法で、実施例 345 - 346 の化合物を得た。



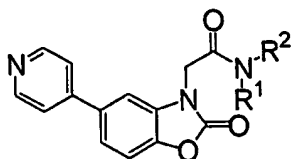
実施例番号	R ¹	IR(cm ⁻¹)
345	Et	692, 710, 1479, 1653, 1786
346	i-Pr	706, 804, 1296, 1653, 1772

実施例 3 4 7

3- [2- (3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -イル) -2-オキシエチル
 5] -5-ピリジン-3-イル-1, 3-ベンズオキサゾール-2 (3H) -オン
 参考例 3 で得た化合物から、実施例 2 9、参考例 4 および実施例 1 と同様の方法
 で合成した。

IR (cm⁻¹) : 611, 712, 1022, 1639, 1774

10 参考例 3 で合成した化合物から、実施例 2 9、参考例 4 および実施例 1 と同様の
 方法で、実施例 3 4 8 - 3 5 6 の化合物を得た。



実施例番号	R ¹	R ²	IR(cm ⁻¹)
348	Me		685, 750, 1605, 1660, 1768
349	Me		771, 814, 1481, 1676, 1788
350	Me		687, 795, 1589, 1649, 1790
351	Me		690, 808, 1485, 1666, 1774
352	Me		795, 804, 1248, 1668, 1780
353	Me		808, 1068, 1117, 1331, 1780
354	Me		692, 1161, 1483, 1674, 1782
355	Me		625, 762, 1271, 1662, 1776
356	Et		690, 766, 820, 1664, 1768

実施例 357

3-[2-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル
 5]-5-ピリジン-4-イル-1,3-ベンズオキサゾール-2(3H)-オン

参考例 3 で得た化合物から、実施例 29、参考例 4 および実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 688、754、1489、1637、1765

5 実施例 358

3-[2-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1*H*)-イル)-2-オキソエチル]-5-ピリジン-4-イル-1,3-ベンズオキサゾール-2(3*H*)-オン

参考例 3 で得た化合物から、実施例 29、参考例 4 および実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 742、808、1595、1639、1780

実施例 359

2-(5-アミノ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル)
15)-*N*-メチル-*N*-フェニルアセトアミド

実施例 26 で得た化合物から、実施例 28 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 629、1115、1483、1660、1763

実施例 360

20 2-[5-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-メチル-*N*-フェニルアセトアミド

実施例 359 で合成した化合物 (50.0 mg, 168 μmol)、4-クロロフェニルほう酸 (52.6 mg, 336 μmol)、酢酸銅 (II) (30.5 mg, 168 μmol) の塩化メチレン (1.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (46
25 . 8 μL, 336 μmol) を加え、15 時間 20-25℃ にて攪拌した。反応後、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄

してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧留去し、2-[5-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセトアミド(84.3mg, 100%)を得た。

5 IR (cm⁻¹) : 695, 808, 1489, 1767, 3388

実施例361

N-メチル-2-[2-オキソ-5-{[(4-トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル]-N-フェニルアセトアミド

実施例359で得た化合物から、実施例360と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 692, 1151, 1497, 1662, 1759

実施例362

15 2-(5-ヒドロキシ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

1,4-ビス(ベンジルオキシ)-2-ニトロベンゼンを出発原料とし、実施例28、参考例2と同様の操作を行い、5-ヒドロキシ-1,3-ベンズオキサゾール-2(3H)-オンを合成した。

20 5-ヒドロキシ-1,3-ベンズオキサゾール-2(3H)-オン(302mg, 2.00mmol)のジメチルホルムアミド(3.0mL)溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロライド(317mg, 2.10mmol)、イミダゾール(163mg, 2.40mmol)を加え、20-25℃にて3.5時間攪拌した。反応後、0℃にて水中に注ぎ、酢酸エチル/トルエン(1/1)にて抽出した。
25 この有機層を水、飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧留去し、粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィー

(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、5- { [*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -1, 3-ベンズオキサゾール-2 (3*H*) -オン (386 mg, 73%) を得た。

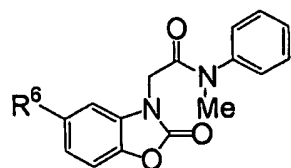
5- { [*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -1, 3-ベンズオキサゾール-2 (3*H*) -オンに対し、実施例139と同様の操作を行い、2- [5- { [*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2*H*) -イル] -*N*-メチル-*N*-フェニルアセトアミドを合成した。

2- [5- { [*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2*H*) -イル] -*N*-メチル-*N*-フェニルアセトアミド (165 mg, 400 μ mol) のテトラヒドロヒラン (3.0 mL) 溶液に、20-25℃にて12*N*塩酸水溶液 (1.0 mL) を加え、1時間攪拌した。反応後、0℃にて水中に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧留去し、2- (5-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2*H*) -イル) -*N*-メチル-*N*-フェニルアセトアミド (116 mg, 97%) を合成した。

IR (cm^{-1}) : 698, 835, 1676, 1743, 3305

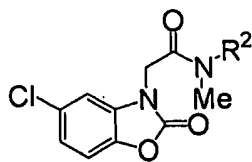
20 実施例362で合成した化合物から、実施例360と同様の方法で、実施例363-365の化合物を得た。

127



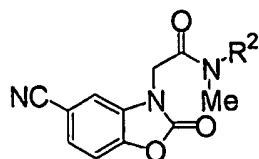
実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
363		700, 808, 1491, 1668, 1780
364		694, 704, 1223, 1660, 1778
365		698, 810, 1491, 1676, 1774

参考例 37 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実施例 366 - 369 の化合物を得た。



実施例番号	R ²	IR(cm ⁻¹)
366		688, 798, 1381, 1487, 1655
367		690, 1491, 1655, 1790, 3385
368		787, 916, 1373, 1664, 1778
369		669, 920, 1018, 1675, 1787

参考例 38 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実施例 370-372 の化合物を得た。



実施例番号	R ²	IR(cm ⁻¹)
370		710, 1252, 1493, 1668, 1776
371		690, 1012, 1491, 1655, 1797
372		742, 785, 1252, 1660, 1788

5

実施例 373

2-(5-ベンゾイル-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

4-ヒドロキシベンゾフェノンを出発原料とし、参考例 14、参考例 15、参考例 2 および実施例 139 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm⁻¹) : 688, 1252, 1495, 1653, 1788

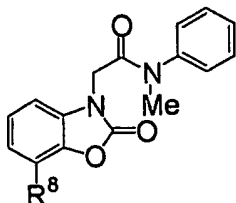
実施例 374

2-(7-ブロモ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

2-ブロモ-6-ニトロフェノールを出発原料とし、参考例 15、参考例 2 および実施例 139 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm⁻¹) : 698、766、1016、1670、1782

参考例 374 で合成した化合物から、実施例 29 と同様の方法で、実施例 375
 - 378 の化合物を得た。



実施例番号	R ⁸	IR(cm ⁻¹)
375		696、748、1435、1664、1774
376		696、1158、1252、1668、1774
377		700、1007、1464、1664、1772
378		640、777、1597、1664、1765

5

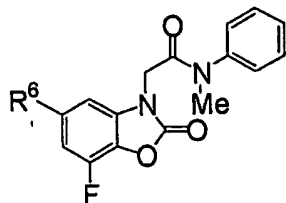
実施例 379

2 - (5-ブロモ-7-フルオロ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3
 (2H) -イル) -N-メチル-N-フェニルアセトアミド

10 4-ブロモ-2-フルオロ-6-ニトロフェノールを出発原料とし、参考例 15
 、参考例 2 および実施例 139 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm⁻¹) : 638、684、1497、1657、1784

参考例 379 で合成した化合物から、実施例 29 と同様の方法で、実施例 380
 - 383 の化合物を得た。



実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
380		646, 760, 1495, 1651, 1786
381		694, 1259, 1497, 1660, 1782
382		700, 806, 1066, 1662, 1778
383		700, 825, 1331, 1676, 1786

5 実施例 384

2-(7-フルオロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イ
 ル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

実施例 379 で得た化合物から、実施例 28 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm⁻¹) : 696, 1059, 1483, 1660, 1788

10

実施例 385

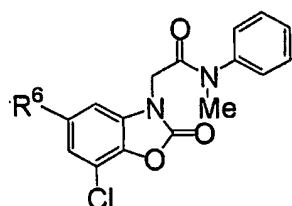
2-(5-ブロモ-7-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イ
 ル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

4-ブロモ-2-クロロフェノールを出発原料とし、参考例 14、参考例 15、

15 参考例 2 および実施例 139 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm⁻¹) : 633、702、1477、1659、1794

参考例385で合成した化合物から、実施例29と同様の方法で、実施例386-388の化合物を得た。



実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
386		696、754、1009、1659、1792
387		705、831、1326、1675、1794
388		640、708、1477、1670、1776

5

実施例389

2-(7-アセチル-5-ブロモ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

10 1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)エタノンを出発原料とし、参考例15、参考例2および実施例139と同様の操作を行い合成した。

IR (cm⁻¹) : 698、1369、1464、1651、1790

実施例390

15 2-[7-アセチル-2-オキソ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニ

ルアセトアミド

参考例 389 で得た化合物から、実施例 29 と同様の方法で合成した。

IR (cm^{-1}) : 696、1201、1269、1666、1795

5 実施例 391

2- (7-アセチル-2-オキソ-5-ピリジン-4-イル-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル) -N-メチル-N-フェニルアセトアミド

参考例 389 で得た化合物から、実施例 29 と同様の方法で合成した。

IR (cm^{-1}) : 700、1387、1595、1662、1792

10

実施例 392

2- (7-アセチル-5-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル) -N-メチル-N-ピリジン-3-イルアセトアミド

1- (5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル) エタノンを出発原料

15 とし、参考例 15、参考例 2~4 および実施例 1 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm^{-1}) : 629、839、1373、1682、1794

実施例 393

2- [7-アセチル-2-オキソ-5- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル]
20] -1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル] -N-メチル-N-ピリジン-3-イルアセトアミド

参考例 392 で得た化合物から、実施例 29 と同様の方法で合成した。

IR (cm^{-1}) : 629、1203、1385、1672、1797

25 実施例 394

2- (2-オキソ-5-ピリジン-3-イル-1, 3-ベンゾチアゾール-3 (2

H) -イル) -*N*, *N*-ジイソプロピルアセトアミド

参考例 8 で得た化合物から、実施例 1 および実施例 29 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm⁻¹) : 717、802、1184、1639、1686

5

実施例 395

N-メチル-2-(2-オキソ-5-ピリジン-4-イル-1, 3-ベンゾチアゾール-3 (2*H*)-イル)-*N*-フェニルアセトアミド

参考例 8 で得た化合物から、実施例 1 および実施例 29 と同様の操作を行い合成した。

10

IR (cm⁻¹) : 700、756、1493、1662、1695

実施例 396

N-メチル-2-(2-オキソ-7-ピリジン-3-イル-1, 3-ベンゾチアゾール-3 (2*H*)-イル)-*N*-フェニルアセトアミド

15

参考例 9 で得た化合物から、実施例 1 および実施例 29 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm⁻¹) : 702、773、1322、1448、1664

20 実施例 397

N-メチル-2-[2-オキソ-5-(ピリジン-3-イルアミノ)-1, 3-ベンゾチアゾール-3 (2*H*)-イル]-*N*-フェニルアセトアミド

参考例 8 で得た化合物から、実施例 1 および実施例 47 と同様の操作を行い合成した。

25

IR (cm⁻¹) : 698、1120、1321、1483、1662

実施例 398

tert-ブチル 5-ブロモ-3-{2-[メチル(フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート

- 5 文献(J. Org. Chem., (1995), 60, 1565-1582)に記載の方法に従い合成した *tert*-ブチル 5-ブロモ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレートに対し、実施例139と同様の操作を行い合成した。

IR (cm⁻¹): 698, 810, 1145, 1682, 1768

10

実施例 399

tert-ブチル 3-{2-[メチル(フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート

- 15 実施例398で得た化合物から、実施例29と同様の操作を行い合成した。

IR (cm⁻¹): 698, 760, 1321, 1672, 1747

実施例 400

- 20 *N*-メチル-2-(2-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンズイミダゾール-1-イル)-*N*-フェニルアセトアミド

実施例399で合成した化合物(1.15g, 2.52mmol)の酢酸(2.50mL)溶液に4*N*塩酸/1,4-ジオキササン溶液(2.50mL, 10.0mmol)を加え、20-25℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンを加え再び減圧溜去して *N*-メチル-2-(2-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンズイミダゾール-1-イル)-*N*-フェニルアセトアミド(943mg, 100%)を得た。

25

IR (cm⁻¹) : 696、762、1483、1670、1697

実施例401

2-(3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-
5 ベンズイミダゾール-1-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

実施例400で合成した化合物(143mg, 0.400mmol)、2-プロ
パノール(72.0mg, 1.20mmol)、トリフェニルホスフィン(157
mg, 0.600mmol)のテトラヒドロフラン(2.5mL)溶液にジエチ
ルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液, 261mg, 0.600mmol)
10 1)を加え、20-25℃で7時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィーで精製して2-(3-イソプロピル-2-オキソ-
6-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-N-
メチル-N-フェニルアセトアミド(77.0mg, 48%)を得た。

IR (cm⁻¹) : 624、700、756、1660、1707

15

実施例402

2-(3-ブチル-2-オキソ-6-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズ
イミダゾール-1-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

実施例400で合成した化合物(143mg, 0.400mmol)、ブタノー
20 ル(89.0mg, 1.20mmol)、トリフェニルホスフィン(157mg,
0.600mmol)のテトラヒドロフラン(2.5mL)溶液にジエチルアゾ
ジカルボキシレート(40%トルエン溶液, 261mg, 0.600mmol)を
加え、20-25℃で7時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィーで精製して2-(3-ブチル-2-オキソ-6-フェニル
25 -2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-N-メチル-N-
フェニルアセトアミド(104mg, 63%)を得た。

IR (cm⁻¹) : 696、760、1495、1659、1716

実施例403

2-(6-ブロモ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-インドール-1-イル
5)-*N*-メチル-*N*-フェニルアセトアミド

文献 (Synthesis, (1993), 51-53) に記載の方法に従い合成した6-ブロモ-1,3-ジヒドロ-2*H*-インドール-2-オンに対し、実施例139と同様の操作を行い合成した。

IR (cm⁻¹) : 698、899、1369、1662、1726

10

実施例404

N-メチル-2-[2-オキソ-5-(フェニルエチニル)-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-フェニルアセトアミド

アルゴン雰囲気下、ジクロロビスアセトニトリルパラジウム(II) (1.00 mg, 3.00 μmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,4,6-トリ
15 イソプロピル-1,1-ビフェニル (3.90 mg, 8.30 μmol)、炭酸セシウム (234 mg, 720 μmol) のアセトニトリル溶液 (1.0 mL) を調製し、実施例27で合成した化合物 (100 mg, 277 μmol) を加えた。反応混合物を20-25℃にて30分間攪拌後、フェニルアセチレン (40.0 μ
20 L, 360 μmol) を滴下し、90℃で2時間攪拌した。室温に冷却後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、*N*-メチル-2-[2-オ
25 キソ-5-(フェニルエチニル)-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-フェニルアセトアミド (73.0 mg, 69%) を得た。

IR (cm⁻¹) : 694、1016、1238、1670、1782

実施例 405

N-メチル-2-[2-オキソ-5-(ピリジン-3-イルエチニル)-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-フェニルアセトアミド

- 5 実施例 27 で得た化合物から、実施例 404 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 690, 746, 1497, 1670, 1772

実施例 406

- 10 2-[5-(3-ヒドロキシプロピ-1-イン-1-イル)-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-メチル-*N*-フェニルアセトアミド

実施例 27 で得た化合物から、実施例 404 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 700, 1196, 1495, 1632, 3196

- 15 試験例1: ベンゾジアゼピン ω_3 受容体およびベンゾジアゼピン ω_1 、 ω_2 受容体結合阻害実験

ベンゾジアゼピン ω_3 受容体結合実験は、文献(Mol. Pharmacol., 34, 800-805, 1988)の方法に、ベンゾジアゼピン ω_1 、 ω_2 受容体結合実験は、文献(Neuropharmacol., 34, 1169-1175, 1995)の方法に、それぞれ準拠して行った。

- 20 SD系雄性ラット(日本チャールス・リバー)を断頭した後、腎臓および大脳皮質を採取した。腎臓膜画分(ω_3)の調製は、組織湿重量の5倍量の氷冷50 mM トリス-塩酸緩衝液(pH 7.6)を添加しホモジナイズした。ホモジネートを20,000g、4℃にて10分間遠心した。得られた沈渣を再懸濁し、20,000g、4℃にて10分間遠心した。さらに同様の再懸濁・遠心操作をもう一度繰り返し、得られた沈渣を受容体結合実験の際に1アッセイあたりのタンパク質含有量が0.1 mg となるように50 mM トリス-塩酸緩衝液(pH 7.6)を用いて希釈した。大脳皮質膜画分の調製(ω_1 および ω_2)
- 25

は、組織湿重量の15倍量の氷冷リン酸カリウム緩衝液(200 mM KCl, 20 mM KOH, 20 mM KH_2PO_4 , pH 7.4)を添加しホモジナイズした。ホモジネートを32,500g、4℃にて15分間遠心した。得られた沈渣を再懸濁し、32,500g、4℃にて15分間遠心した。さらに同様の再懸濁・遠心操作をもう一度繰り返して、得られた沈渣を受容体結合実験の際に1アッセイあたりのタンパク質含有量が0.1 mgとなるようにリン酸カリウム緩衝液を用いて希釈した。両膜標品は、-80℃にて凍結保存した。

[^3H]標識リガンドとしては、[^3H]-PK-11195 (ω_3 の場合；パーキンエルマー社)または[^3H]-Ro-15-1788 [flumazenil] (ω_1 および ω_2 の場合；パーキンエルマー社)を用いた。非標識リガンドとしては、PK-11195 (ω_3 の場合；シグマアルドリッチ社)またはフルマゼニル (flumazenil) (ω_1 および ω_2 の場合；シグマアルドリッチ社)を用いた。結合阻害実験において、全結合量を求める場合には、0.5% DMSO、最終濃度1 nMの[^3H]標識リガンドおよび膜画分を混和し(全量1 mL)、4℃(ω_3 の場合)または25℃(ω_1 および ω_2 の場合)で1時間インキュベートした。非特異的結合量を求める場合には、0.5% DMSOの代わりに最終濃度10 μM の非標識リガンドを加え、本発明化合物の結合親和性を検討する場合には、最終濃度100 nM(ω_3 の場合)、10 μM (ω_1 および ω_2 の場合)の本発明化合物DMSO溶液を加えた。1時間後に、受容体に結合した標識リガンドを、セルハーベスターを用いて0.3%ポリエチレンイミン処理GF/Bフィルター上に吸引濾過し、氷冷50 mM トリス塩酸緩衝液(ω_3 の場合)または氷冷リン酸カリウム緩衝液(ω_1 および ω_2 の場合)で1回洗浄した。GF/Bフィルター上の放射活性を液体シンチレーションカウンター(パカード社製Tri Carb 2700TR)で測定した。試験結果は、標識リガンドに対する結合阻害率(%)で表記した。

実施例で得られた化合物について、試験例1に示す試験を行った。ベンゾジアゼピン ω_3 受容体結合阻害実験結果について表1に示す。なお、表1に示したすべての化合物について、10 μM の実施例化合物DMSO溶液を用いた時、ベンゾジアゼピン

ω_1 および ω_2 受容体結合阻害率は60%以下であった。

表 1

化合物 (実施例番号)	[³ H]-PK-11195 結合阻害率(%)
5	98
18	71
29	79
55	98
56	99
60	100
61	100
67	53
96	95
113	93
135	86
136	95
137	83
142	83
147	100
150	97
161	96
185	97
195	91
213	71
327	88
350	80
369	85
373	89
389	97
395	95
401	88

試験例2：イソニアジド誘発けいれんに対する作用（抗けいれん作用）

本発明化合物のイソニアジド誘発けいれんに対する拮抗作用は、文献(J. Pharmacol. Exp. Ther., 26, 649-656, 1993)の方法に準拠して行った。

イソニアジドはGABA生合成酵素を阻害し、GABA神経終末におけるGABA枯渇に基づき全身性けいれんを誘発する。したがって、GABA_A受容体機能を直接的または間接的に亢進する薬物、例えばベンゾジアゼピン受容体作動薬、アロプレグナノロンなどのニューロステロイド、さらに、ニューロステロイド産生を促進するベンゾジアゼピン ω_3 受容体作動薬は、この全身性けいれんに対して拮抗作用を示すことが知られている。

試験には、5週齢のddY系雄性マウス（日本エスエルシー）を1群5匹で用いた。0.5%メチルセルロースに懸濁した本発明化合物30mg/kgを腹腔内投与した20分後に、イソニアジド（住友製薬）300mg/kgを皮下投与した。マウスをプラスチック製ケージに入れ、イソニアジド投与から全身性間代性けいれん・強直性けいれんが生じるまでの時間を記録した。各化合物投与群の平均けいれん発現時間を、溶媒投与群に対する百分率（%）として計算した。

実施例で得られた化合物について、試験例2に示す試験を行った。その結果を表2に示す。

20 表 2

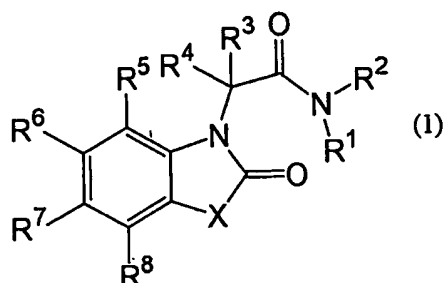
化合物 (実施例番号)	けいれん発現時間(%)
18	194
96	152

産業上の利用可能性

本発明化合物はベンゾジアゼピン ω 。受容体に対して、選択的かつ高い結合親和性を有することが判明した。従って、本発明により新たなうつまたは不安の症状を含む中枢性疾患の治療または予防剤の提供が可能となった。

請求の範囲

1. 式(1) :



- [式中、 R^1 および R^2 は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、もしくは置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表すか、または R^1 および R^2 は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表す。
- 5 R^3 および R^4 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

- R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、または -E
- 15
- 20 -A で表される基 (式中、E は、単結合、酸素原子、硫黄原子、-SO-、-SO

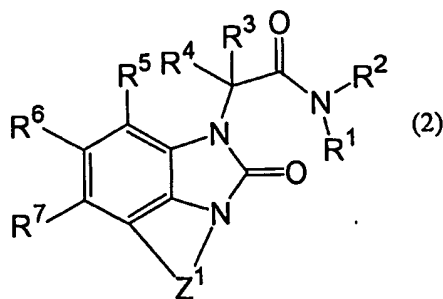
2 一、 $-NR^9-$ または $-CO-$ を表し、Aは、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基を表し、 R^9 は水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。)を表す。

Xは、酸素原子、硫黄原子、 NR^{10} 、または $CR^{11}R^{12}$ を表す。

5 (式中、 R^{10} は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアルカノイル基、または置換されてもよいアルコキシカルボニル基を表す。

10 R^{11} および R^{12} は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子、シアノ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、または置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または R^{11} と R^{12} は、一緒になって、オキソまたは $=NOH$ を表す。)

また、(i) Xが NR^{10} のとき、 R^8 と R^{10} が一緒になって、式(1)は式(2)：

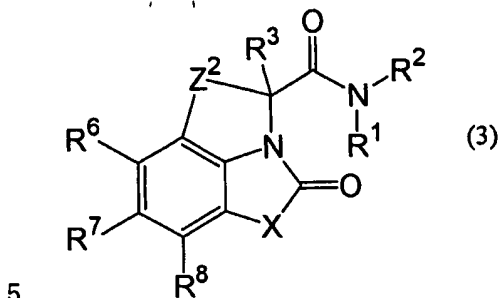


20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は前記と同義であり、 Z^1 は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1

つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{1\ 3}-$ （式中、 $R^{1\ 3}$ は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。）に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。）を表してもよい。

(ii) R^4 と R^5 が一緒になって、式 (1) は式 (3) :



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、およびXは前記と同義であり、 Z^2 は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{1\ 3}-$ （式中、 $R^{1\ 3}$ は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。）に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。）を表してもよい。

10

ただし、

(1) Xが酸素原子または硫黄原子であり、次の(a)または(b)である時は、 R^1 および R^2 は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表すことはない。

15 (a) R^6 、 R^7 および R^8 が全て水素原子である。

(b) R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子であり、残りが水素原子である。

(2) Xが $CR^{1\ 1}R^{1\ 2}$ であり、 $R^{1\ 1}$ および $R^{1\ 2}$ がそれぞれ独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基であり、次の(a)または(b)である時は、 R^1 および R^2 は、水素原子もしくは置換されてもよいアルキル基、または R^1 および R^2 は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよい飽

20

和ヘテロ環基を表すことはない。

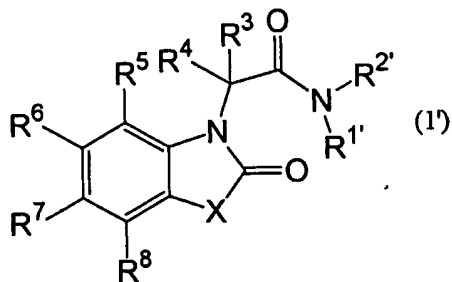
(a) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が全て水素原子である。

(b) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基またはニトロであり、残りが水素原子である

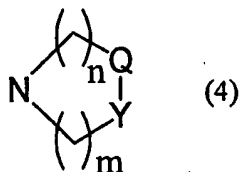
5 。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を含有する、抗不安または抗うつ剤。

2. 式 (1')



- 10 [式中、 R^1 ' および R^2 ' は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、もしくは置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表すか、または R^1 ' および R^2 ' は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、式 (4) :



15

(式中、 n は 0 または 1 を表し、 m は 1、2 または 3 を表す。Y は単結合、酸素原子または硫黄原子を表す。Q はメチレン、エチレンまたは置換されてもよい *o*-フェニレン基を表す。) を表す。

- 20 R^3 および R^4 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基

、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、または $-E$
 5 $-A$ で表される基（式中、 E は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^9-$ または $-CO-$ を表し、 A は、置換されてもよいアリール基、または、置換されてもよいヘテロアリール基を表し、 R^9 は水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。）を表す。

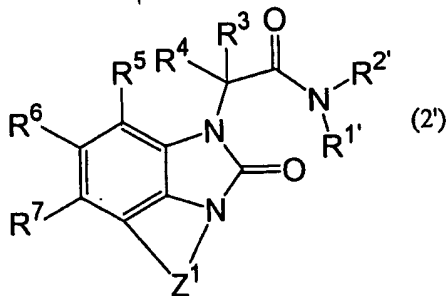
15 X は、酸素原子、硫黄原子、 NR^{10} 、または $CR^{11}R^{12}$ を表す。

（式中、 R^{10} は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアルカノイル基、または置換されてもよいアルコキシカルボニル基を表す。

20 R^{11} および R^{12} は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子、シアノ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、または置

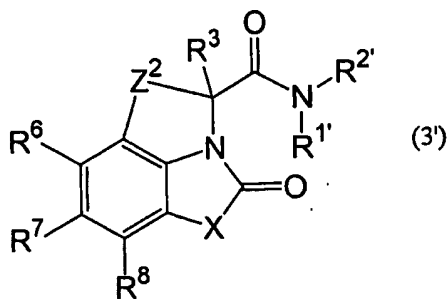
換されてもよいカルバモイル基を表すか、または R^{11} と R^{12} は、一緒になって、オキソまたは $=NOH$ を表す。)

また、(i) X が NR^{10} のとき、 R^8 と R^{10} が一緒になって、式(1')は式(2') :



(式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は前記と同義であり、 Z^1 は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{13}-$ (式中、 R^{13} は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。)に置き換えることができる。また、該アル
10 キレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。)を表してもよい。

(ii) R^4 と R^5 が一緒になって、式(1')は式(3') :



(式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、および X は前記と同義であり、 Z^2 は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つ
15 は酸素原子、硫黄原子または $-NR^{13}-$ (式中、 R^{13} は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。)に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。)を表してもよい。

ただし、前記(i)または(ii)ではない場合においては、

- (1) R^1 および R^2 は同時に水素原子を表すことはない。
- (2) R^1 または R^2 は飽和ヘテロ環基を表すことはない。
- (3) R^1 および R^2 が一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、式 (4) を表す時、Qは置換されてもよいo-フェニレン基を表す。
- 5 (4) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、同時に水素原子を表すことはない。
- (5) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、または置換されてもよいアルキル基であるとき、残りは水素原子ではない。
- (6) Xが硫黄原子を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、ニトロ、アルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルキル基、アルコキシ基、または置換されてもよいアミノ基であるとき、残りは水素原子ではない。
- 10 (7) Xが酸素原子を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、アルコキシ基、または置換されてもよいアリールカルボニル基であり、残りが水素原子である時、 R^1 または R^2 は水素原子ではない。
- 15 (8) Xが酸素原子を表し、 R^7 がニトロであり、 R^5 、 R^6 および R^8 が水素原子である時、 R^1 および R^2 は同時にアルキル基を表すことはない。
- (9) Xが NR^{10} を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、ハロゲン原子、またはシアノであるとき、残りは水素原子ではない。
- 20 (10) Xが $CR^{11}R^{12}$ を表す時、 R^{11} および R^{12} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表すか、または R^{11} と R^{12} は、一緒になって、オキソまたは $=NOH$ を表し、 R^1 または R^2 は水素原子ではない。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩

3. 請求項2における式(1')が、式(2')または式(3')で表す化合物ではない場合において、さらに、

- 5 (11) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいピリミジルアミノ基または置換されてもよいチアゾリルであるとき、残りは水素原子ではない。

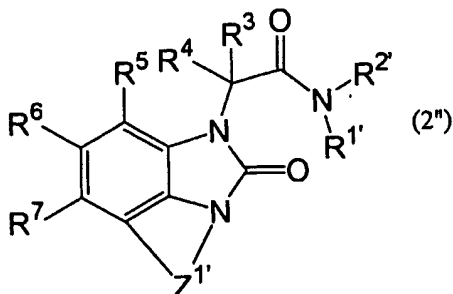
- (12) Xが硫黄原子を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、または置換されてもよいアミノ基であるとき、残りは水素原子ではない。

- (13) Xが酸素原子を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されてもよいアルコキシ基、または置換されてもよいアリアルカルボニル基であり、残りが水素原子である時、 $R^{1'}$ または $R^{2'}$ は水素原子ではない。

- (14) Xが NR^{10} を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、置換されてもよいヘテロアリアル基であり、残りが水素原子である時、 $R^{1'}$ または $R^{2'}$ は水素原子ではない。

請求項2に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

4. Xが NR^{10} であり、 R^8 と R^{10} が一緒になって、式(2'')



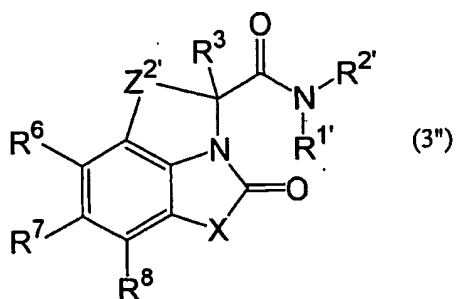
[式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、請求項2における意義と同義である。 $Z^{1'}$ は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{1'3}-$ （式中、 $R^{1'3}$ は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。）に置き換えることができる。]

で表される、請求項2記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

5. R^5 、 R^6 および R^7 のうち、少なくとも1つが $-E-A$ （式中、 E および A は、請求項2における意義と同義である。）で表される基である、請求項4記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

6. $Z^{1'}$ が置換されてもよいトリメチレンまたはテトラメチレン（該トリメチレンおよびテトラメチレンの炭素原子のうち1つは酸素原子で置き換えることができる。）である、請求項4または5に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

15 7. R^4 と R^5 が一緒になって、式(3'')



[式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および X は、請求項2における意義と同義である。 $Z^{2'}$ は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子に置き換えることができる。]

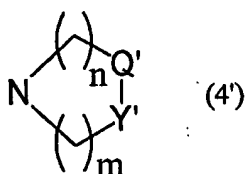
20 で表される、請求項2記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

8. R^6 、 R^7 および R^8 のうち、少なくとも1つが $-E-A$ （式中、 E および

Aは、請求項2における意義と同義である。)で表される基である、請求項7記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

9. $Z^{2'}$ が置換されてもよいエチレンである、請求項7または8に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

- 5 10. $R^{1'}$ が、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表し、 $R^{2'}$ が置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表すか、または $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、式(4'):



(式中、 n は0または1を表し、 m は1、2または3を表す。 Y' は単結合または酸素原子を表す。 Q' は置換されてもよい o -フェニレン基を表す。)を表し;

R^3 および R^4 が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、または置換されてもよいアルキル基を表し;

- 15 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち少なくとも1つは、 $-E-A$ で表される基(式中、 E および A は、請求項2における意義と同義である。)である、請求項2または3記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

- 20 11. X が、酸素原子または硫黄原子である、請求項10記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

12. X が NR^{10} であり、 R^{10} が水素原子または置換されてもよいアルキル基である、請求項10記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

13. X が $CR^{11}R^{12}$ であり、 R^{11} および R^{12} が、各々独立して、水素

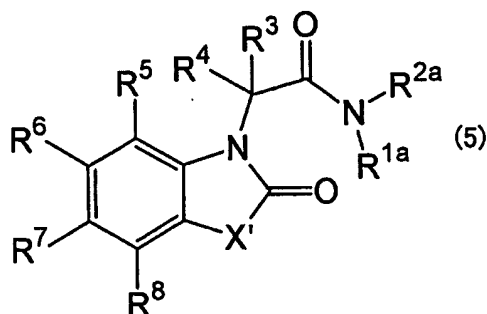
原子、ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基である、請求項10記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

- 5 14. R^1 および R^2 が、水素原子、または置換されてもよいアルキル基を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、各々独立して、水酸基、ニトロ、シアノ、アルコキシ基、シクロアルキル基、置換されてもよいアミノ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、または置換されてもよいヘテロアリール基で置換されたアルキル基；置換されてもよいシクロアルキル基；置換されてもよいアルケニル基；置換されてもよいアルキニル基；水酸基；置換アミノ基；置換アルコキシ基；置換されてもよいアルカノイル基；置換されてもよいアルコキシカルボニル基；置換されてもよいアリールオキシカルボニル基；置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基；カルボキシ基；置換されてもよいカルバモイル基；アリール基で置換されたスルファモイル基；置換されてもよいウレイド基；置換されてもよいアルキルチオ基；置換されてもよいアルキルスルフィニル基；置換されてもよいアルキルスルホニル基；または $-E-A'$ で表される基（式中、Eは、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^9-$ または $-CO-$ を表し、 A' は、水酸基またはアミノ基で置換されたアルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アミノ基（該アミノ基は、
- 10 1つまたは2つのアルキル基、アルカノイル基、またはアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）、カルバモイル基、アリール基、アリールオキシ基、アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基で置換されたフェニル基；置換されてもよいナフチル基；または置換されてもよいヘテロアリール基を表す。 R^9 は水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。）で表される、請求項2または
- 15 25 3に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

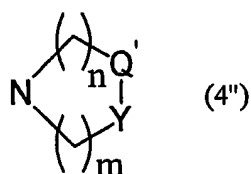
15. $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ のうち、少なくともどちらか一方が アリール基（該アリール基は、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、またはアルカノイル基で置換されてもよい）であり、かつXが硫黄原子を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、各々独立して、置換アルキル基（置換基としては、水酸基、ニトロ、シアノ、アルコキシ基、シクロアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基から選ばれる）；置換されてもよいシクロアルキル基；置換されてもよいアルケニル基；置換されてもよいアルキニル基；ハロゲン原子；シアノ；ニトロ；水酸基；置換されてもよいアミノ基；置換アルコキシ基；置換されてもよいアルカノイル基；置換されてもよいアルコキシカルボニル基；置換されてもよいアリールオキシカルボニル基；置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基；カルボキシ基；置換されてもよいカルバモイル基；置換されてもよいスルファモイル基；置換されてもよいウレイド基；置換されてもよいアルキルチオ基；置換されてもよいアルキルスルフィニル基；置換されてもよいアルキルスルホニル基；または—E—Aで表される基（式中、Eは、単結合、酸素原子、硫黄原子、—SO—、—SO₂—、—NR⁹—または—CO—を表し、Aは、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基を表す。R⁹ は水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。）で表される、請求項2または3に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

16. $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ のうち、少なくともどちらか一方が アリール基（該アリール基は、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、またはアルカノイル基で置換されてもよい）であり、Xが酸素原子、NR¹⁰、またはCR¹¹R¹²である、請求項2または3に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

17. 式(5)



- [式中、 R^{1a} は置換されてもよいアルキル基または置換されてもよいシクロアルキル基を表し、 R^{2a} は置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表すか、または R^{1a} および R^{2a} は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、式(4'') :



(式中、 n 、 m 、および Y は、請求項2における意義と同義である。 Q' は置換されてもよい o -フェニレン基を表す。)を表す。

- R^3 および R^4 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

- R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、または-E

—Aで表される基を表す。

(式中、Eは、単結合、酸素原子、硫黄原子、—SO—、—SO₂—、—NR⁹—
または—CO—を表し、Aは、置換されてもよいアリール基、または置換されても
よいヘテロアリール基を表し、R⁹は水素原子または置換されてもよいアルキル基
5 を表す。)

ただし、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、同時に水素原子を表すことはない。

X'は、酸素原子、硫黄原子、NR¹⁰、またはCR^{11a}R^{12a}を表す。

(式中、R¹⁰は、請求項2における意義と同義である。

R^{11a}およびR^{12a}は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換され
10 てもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアル
ケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表すか、またはR^{11a}とR^{12a}
は、一緒になって、オキソまたは=NOHを表す。)

ただし、

(1) Xが硫黄原子またはNR¹⁰である時、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸のうち
15 、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、アルキル基、トリハロメチル基、
または置換されてもよいアルコキシ基であるとき、残りは水素原子ではない。

(2) Xが酸素原子である時、R⁷がハロゲン原子ではない。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩

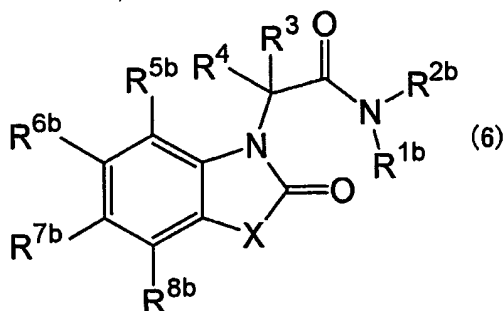
20 18. R^{1a}は置換されてもよいアルキル基または置換されてもよいシクロアル
キル基を表し、R^{2a}は置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘ
テロアリール基を表し、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸のうち、少なくとも1つが—
E—A (式中、EおよびAは、請求項2における意義と同義である。) で表される
基である、請求項17に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの
25 薬学上許容される塩。

19. Eが、単結合を表す、請求項18に記載の化合物もしくはそのプロドラッ

グ、またはそれらの薬学上許容される塩。

20. R^{1a} は置換されてもよいアルキル基を表し、 R^{2a} は置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し、 R^6 および/又は R^8 が、ハロゲン原子である、請求項 17 に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

21. 式 (6)



[式中、 R^{1b} および R^{2b} は、各々独立して、置換アルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

- 10 R^3 および R^4 は、請求項 2 における意義と同義である。

- R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} および R^{8b} は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、または $-E-A^b$ で表される基 (式中、E は、請求項 2 における意義と同義であり、 A^b は、置換フェニル基 (置換基としては、ハロゲン原子、水酸基もしくは置換されてもよいアミノ基で置換されたアルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルコキ
- 15
- 20

シ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アミノ基（該アミノ基は、例えば、1つまたは2つのアルキル基、アルカノイル基、またはアルコキシカルボニル基などで置換されていてもよい。）、カルバモイル基、アリール基、アリールオキシ基、アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基から選ばれる）；置換されてもよいナフチル基；あるいは置換されてもよいヘテロアリール基を表す。）であり、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} および R^{8b} のうち、少なくとも1つが $-E-A^b$ で表される基を表す。

Xは、酸素原子、硫黄原子、 NR^{10} 、または $CR^{11b}R^{12b}$ を表す。

（式中、 R^{10} は、請求項2における意義と同義である。

10 R^{11b} および R^{12b} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表すか、または R^{11b} と R^{12b} は、一緒になって、オキソまたは $=NOH$ を表す。）]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩
15 。

22. 請求項2～21のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

23. 請求項2～21のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する、抗不安または抗うつ剤。
20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003095

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D209/34, 235/26, 263/58, 277/68, 401/02, 403/02, 405/02, 413/02, 417/02, 471/06, 487/06, 498/06, A61K31/40, 31/4184, 31/423, 31/428, 31/4745, 31/536, 31/551, A61P25/22, 25/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D209/34, 235/26, 263/58, 277/68, 401/02-14, 403/02-14, 405/02-14, 413/02-14, 417/02-14, 471/06, 487/06, 498/06, A61K31/40-554

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 03/077847 A2 (MERCK & CO., INC.), 25 September, 2003 (25.09.03), (5) in Claim 7, Claim 17; page 199, Example No. 5 & US 2004-58820 A1	1 2-23
P,X	WO 2004/087658 A1 (UCB, S.A.), 14 October, 2004 (14.10.04)	1-23
A	JP 9-510706 A (Pfizer Inc.), 28 October, 1997 (28.10.97), & WO 96/04250 A1 & EP 775118 A1 & US 5889010 A	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 April, 2005 (22.04.05)

Date of mailing of the international search report
17 May, 2005 (17.05.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D209/34、235/26、263/58、277/68、401/02、403/02、405/02、413/02、417/02、471/06、487/06、498/06、A61K31/40、31/4184、31/423、31/428、31/4745、31/536、31/551、A61P25/22、25/24

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D209/34、235/26、263/58、277/68、401/02-14、403/02-14、405/02-14、413/02-14、417/02-14、471/06、487/06、498/06、A61K31/40-554

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 03/077847 A2 (MERCK & CO., INC) 2003.09.25,	1
Y	請求項7の(5)、請求項17、199頁 Ex.No.5 & US 2004-58820 A1	2-23
P, X	WO 2004/087658 A1 (UCB, S.A.) 2004.10.14	1-23
A	JP 9-510706 A (ファイザー・インコーポレーテッド) 1997.10.28 & WO 96/04250 A1 & EP 775118 A1 & US 5889010 A	1-23

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22.04.2005

国際調査報告の発送日

17.05.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

8829